



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y SUS
RESULTADOS EN LA HIPERTENSIÓN
ARTERIAL PULMONAR GRAVE**



Tesis presentada para optar al grado de Doctor

Doctorando:

Manuel López Meseguer

Director:

Dr. Antonio Román Broto

Tutor:

Dr. Jaime Juan Ferrer Sancho



Universitat Autònoma
de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

BARCELONA 2017

***Science is simply
common sense at its best***

T.H. Huxley

■ ■ AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

La lectura de esta tesis doctoral es la representación del final de una intensa etapa de formación y desarrollo, no solo académico sino también profesional y personal. Difícilmente la habría podido elaborar si no me hubiera rodeado de los mejores. Los mejores compañeros, los mejores amigos. Valgan estas líneas como muestra de agradecimiento y afecto hacia todos vosotros.

Necesito comenzar agradeciendo a Antonio Román el esfuerzo invertido en este trabajo de tesis, que ha dirigido de forma constructiva y solícita. Admiro el estilo con el que coordina nuestro equipo; desde la excelencia y el ejemplo, renunciando a argumentos jerárquicos y anteponiendo siempre el interés del grupo. En lo personal, cercano y generoso, despierta mi más sincero aprecio y es inspiración continua.

A Ferran Morell, pioner i apassionat, li agraeixo que em fitxés per defensar la samarreta d'aquest Servei de Pneumologia des del seu onze titular, un equip guanyador edificat sobre els principis més valuosos: l'entusiasme pel treball constant i la companyonia.

A mis compañeros de la Unidad. Que el día a día en el trabajo se convierta en una divertida reunión de amigos no tiene precio, y es gracias a vosotros. Trabajar codo con codo con Berta, Cristina y Helena es una fuente de estímulo y experiencias de los que no dejo de aprender, y esto no ha hecho más que empezar. Sois las mejores.

Todos los miembros del Servicio de Neumología tienen mi agradecimiento y admiración. Soy un privilegiado por haberme podido formar en esta escuela. Quiero hacer mención aparte a mis compañeros más jóvenes, con quienes comparto la responsabilidad seguir creciendo y conformando el presente y futuro de este grupo de trabajo.

A Marian, por su amable ayuda con la metodología.

A Irene por las bonitas fotos que ilustran esta edición.

A Fernando por sus académicas correcciones de estilo.

A Sergio por transformar este montón de folios en un libro que invita a ser leído; hojeado al menos.

A Montse por su eficaz ayuda con los detalles finales.

Jesús, Jose, Laura y Pablo, la mejor influencia con la que he podido crecer, y referencia constante. Vuestro recuerdo me asegura risas y vuestra compañía es de las cosas que más puedo disfrutar en esta vida.

A mi querida familia barcelonesa. Israel, Neus, Luís, Bernat, Cris, Leti, Jose, Marta, habéis sido amigos, tíos, hermanos y padrinos, el mejor entorno posible durante la etapa más apasionante de mi vida. Adereza este grupo con una pandilla de pequeñajos preciosos y una masía en la que disfrutar de todos vosotros y qué más se puede pedir. Sois clave.

A Ale, cariño, porque juntos nunca dejemos de divertirnos. A Sofía y Lucas, por la dulzura con que han entorpecido el desarrollo de esta tesis. Porque junto a Julia y Ángela sois mi pasión y representáis nuestro futuro.

A Eduardo, por inculcarme el valor del trabajo intenso y constante. Por su apoyo incondicional en todos mis proyectos, siempre.

A Ester, por todo lo que hemos compartido. Porque siempre estaremos unidos.

A Nines, por tu amor eterno.

A todos, gracias de corazón.

- B** **BCC:** Bloqueadores de los canales del calcio
BNP: Péptido natriurético cerebral
BOS: Bronquiolitis obliterante
- C** **CCD:** Cateterismo cardiaco derecho
CF-OMS: Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud
- D** **DCI:** Disfunción crónica del injerto
DLCO: Difusión del monóxido de carbono
- E** **EVOP:** Enfermedad venooclusiva pulmonar
- F** **F-no-TP:** Pacientes fallecidos sin recibir un trasplante de pulmón
- G** **GC:** Gasto cardiaco
GMPc: Monofosfato de guanosina ciclico
GTP: Trifosfato de guanosina
- H** **HAP:** Hipertensión arterial pulmonar
HCP: Hemangiomas capilar pulmonar
HP: Hipertensión pulmonar
HPTEC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
- I** **IC:** Índice cardiaco
IPDE-5: Inhibidor de la fosfodiesterasa-5
- L** **LAS:** Lung Allocation Score
- N** **NIH:** National Institute for Health
NO: Óxido nítrico
- P** **PAD:** Presión de aurícula derecha
PAPs: Presión de arteria pulmonar sistólica
PAPd: Presión de arteria pulmonar diastólica
PAPm: Presión de arteria pulmonar media
PCP: Presión de enclavamiento capilar pulmonar
PTP: Pacientes que fueron trasplantados de pulmón
- R** **REHAP:** Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar
REVEAL: US Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management
RR: Riesgo relativo
RVP: resistencia vascular pulmonar
RPT: Resistencia pulmonar total
- T** **TM6m:** Test de la marcha de 6 minutos
TP: Trasplante pulmonar
- U** **UW:** Unidades Wood
- V** **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Hipertensión arterial pulmonar. Definición y magnitud del problema a través de los Registros modernos	3
1.2. Diagnóstico de la HAP	8
1.3. Estimación del pronóstico	13
1.3.1. Factores pronósticos en la HAP	17
1.3.2. Interpretación integral de los factores pronósticos. La respuesta clínica tras el inicio del tratamiento.	20
1.3.3. Identificación del paciente con HAP grave	22
1.4. Opciones terapéuticas	23
1.4.1. Medidas generales y terapia de apoyo	24
1.4.2. Farmacoterapia específica en hipertensión arterial pulmonar	25
1.4.3. Estrategias de abordaje terapéutico farmacológico	31
1.4.4. Técnicas de cortocircuito intracardiaco derecha - izquierda.	33
1.4.5. Trasplante pulmonar	34
1.5. HAP grave	37
1.5.1. Representación de pacientes graves en los registros nacionales.	37
1.5.2. Mortalidad no prevista (CF-OMS I-II)	38
1.6. Tratamiento de pacientes graves y sus resultados	40
1.6.1. Posibilidades de tratamiento.	40
1.6.2. Necesidad de estudios.	45
1.6.3. Derivación de los pacientes a centros de trasplante e inclusión en lista de espera. Coordinación entre centros. Preferencias de los pacientes.	46
1.6.4. Gestión de la lista de espera. LAS. Urgencia nacional. Conceptos de equidad y transparencia. Técnicas invasivas de puente al trasplante.	47
2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS	55
2.1. Justificación del trabajo	57
2.2. Objetivos	58
3. PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS	61
3.1. Primer estudio: Valor pronóstico de la respuesta inicial al tratamiento en pacientes con HAP	63
3.1.1. Pacientes y métodos	63
3.1.2. Resultados	64
3.2. Segundo estudio: Iloprost inhalado y sildenafil oral como alternativa a prostanoide endovenoso en pacientes con HAP grave	69
3.2.1. Pacientes y métodos	69
3.2.2. Resultados	70

3.3. Tercer estudio: Resultados del trasplante pulmonar como tratamiento de la HAP.....	73
3.3.1. <i>Pacientes y métodos</i>	73
3.3.2. <i>Resultados</i>	74
3.4. Cuarto estudio: Impacto del trasplante pulmonar en el tratamiento de la HAP en una cohorte nacional de pacientes	78
3.4.1. <i>Métodos</i>	78
3.4.2. <i>Resultados</i>	80
4. DISCUSIÓN	87
5. CONCLUSIONES	103
6. BIBLIOGRAFÍA	107
7. ANEXOS	123



INTRODUCCIÓN

1.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR. DEFINICIÓN Y MAGNITUD DEL PROBLEMA A TRAVÉS DE LOS REGISTROS MODERNOS

La hipertensión pulmonar (HP) es una alteración fisiopatológica de la circulación pulmonar definida por la presencia de una presión arterial pulmonar media (PAPm) igual o superior a 25mmHg en reposo. La HP puede presentarse como una complicación de la mayoría de las enfermedades cardiorrespiratorias, así como asociada a múltiples entidades clínicas. La clasificación clínica de la HP (*Tabla 1*) categoriza las múltiples entidades en 5 grupos principales por similitud de presentación clínica, hallazgos patológicos y características hemodinámicas.

1. Hipertensión arterial pulmonar	3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares/hipoxia
1.1. Idiopática	3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
1.2. Heredable	3.2. Enfermedad intersticial pulmonar
1.2.1. <i>Mutación en BMPR2</i>	3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
1.2.2. <i>Otras mutaciones</i>	3.4. Trastornos respiratorios del sueño
1.3. Inducida por drogas y toxinas	3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
1.4. Asociada con:	3.6. Exposición crónica a grandes alturas
1.4.1. <i>Enfermedad del tejido conectivo</i>	3.7. Enfermedades del desarrollo pulmonar
1.4.2. <i>Infección por el VIH</i>	4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares
1.4.3. <i>Hipertensión portal</i>	4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
1.4.4. <i>Cardiopatías congénitas</i>	4.2. Otras obstrucciones de arterias pulmonares
1.4.5. <i>Esquistosomiasis</i>	4.2.1. <i>Angiosarcoma</i>
1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomas capilar pulmonar	4.2.2. Otros tumores intravasculares
1'.1. Idiopática	4.2.3. Arteritis
1'.2. Heredable	4.2.4. Estenosis congénita de arterias pulmonares
1'.2.1. <i>Mutación en EIF2AK4</i>	4.2.5. Parásitos (hidatidosis)
1'.2.2. <i>Otras mutaciones</i>	5. Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido y/o multifactorial
1'.3. Inducida por drogas, toxinas y radiación	5.1. Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
1'.4. Asociada con:	5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis
1'.4.1. <i>Enfermedad del tejido conectivo</i>	5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
1'.4.2. <i>Infección por el VIH</i>	5.4. Otros: microangiopatía trombótica tumoral pulmonar, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica (con o sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria
1''. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido	
2. Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda	
2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	
2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo	
2.3. Valvulopatías	
2.4. Obstrucción del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo congénita/ adquirida y miocardiopatías congénitas	
2.5. Estenosis congénita/adquirida de las venas pulmonares	

Tabla 1: Clasificación etiológica de la hipertensión pulmonar

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

La HP del grupo 1, o hipertensión arterial pulmonar (HAP), se define en términos fisiopatológicos por un aumento sostenido de la PAPm igual o superior a 25 mmHg junto a una presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCP) igual o inferior a 16 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) superior a 3 unidades Wood, todo ello medido en reposo por cateterismo cardiaco derecho (CCD) y en ausencia de otras causas de HP precapilar (**Tabla 2**)^{1;2}.

Definición	Características ^a	Grupo clínico ^b
HP	PAPm \geq 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAPm \geq 25 mmHg PCP \leq 15 mmHg	1. Hipertensión arterial pulmonar 3. HP secundaria a enfermedades pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP de mecanismo no aclarado o multifactorial
HP poscapilar	PAPm \geq 25 mmHg PCP $>$ 15 mmHg	2. HP secundaria a cardiopatía izquierda 5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial
HP poscapilar aislada	GTPd $<$ 7 mmHg y/o RVP \leq 3 UW	
HP combinada precapilar y poscapilar	GTPd \geq 7 mmHg y/o RVP $>$ 3 UW	

Tabla 2: Definiciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar

GTPd: Gradiente transpulmonar diastólico (PAP media – PCP media);

^aTodos los valores medidos en reposo; ^bSegún la tabla 1.

La HAP afecta en mayor proporción a mujeres (65-80%) y aparece predominantemente en la madurez aunque con un amplio rango de edad que va desde la infancia hasta la senectud. Por tratarse de una enfermedad rara, los principales y más fiables datos epidemiológicos provienen de los distintos registros nacionales, que son de especial interés en enfermedades poco prevalentes en las que es difícil conseguir grandes grupos de pacientes e imprescindibles para conocer el comportamiento de las enfermedades a nivel poblacional ³⁻⁸. Su valor reside en que son estudios de tipo observacional, en los que no se interviene sobre los pacientes y cuyos criterios de inclusión son muy permisivos con el objetivo de contar con una muestra lo más grande posible. Los registros sirven para generar hipótesis que más tarde se explorarán en ensayos clínicos controlados. El primer registro de HAP fue realizado por el *National Institute of Health* (NIH) norteamericano durante los años 80. Su valor añadido entraña en que comunicó los primeros datos de supervivencia en una época en la que además

de no existir tratamiento específico para la HAP ésta era una enfermedad apenas conocida, por lo que se acepta que reflejan la evolución natural de la HAP. La supervivencia fue de 2,8 (IC 95%, 1,9-3,7) años^{3;9}. Es interesante comparar estos datos con los del Registro Chino que recoge los datos de 72 pacientes consecutivos diagnosticados de HAP idiopática y familiar en un único centro en el periodo 1999-2004 y los sigue hasta 2006. Estos pacientes, aunque fueron tratados según unos criterios de manejo más actuales y parecidos a los empleados hoy en día, tampoco tuvieron acceso a medicación específica de HAP por no estar disponible en su entorno. Su supervivencia fue del 68%, 39% y 21% a 1, 3 y 5 años, incluso peor a la del registro del *NIH* con una supervivencia del 27% a 5 años^{10;11}. El Registro Escocés se distingue por haber utilizado una base de datos nacional administrativa en la que se codifican todos los diagnósticos de los pacientes que en algún momento han ingresado en un centro público, de la que se extrajeron todos los casos de HAP idiopática, asociada a enfermedad del tejido conectivo o cardiopatía congénita. Durante el periodo 1986-2001 se determinó una incidencia de 7,1 casos por millón de habitantes y año, y una prevalencia de 51 casos por millón de habitantes en la población escocesa con edad entre 16 y 65 años. Estas cifras son llamativamente más altas que las del resto de registros, lo que claramente se debe a la fuente de datos utilizada. No obstante, los autores destacan que en realidad la HAP es una enfermedad infradiagnosticada por lo que es posible que estos datos no se alejen mucho de la realidad⁴.

Merece mención especial el Registro Francés, distinguido por ser el primer registro de la era postratamiento. Éste nace de la Red Francesa de HAP creada en 2000 y se trata de un registro prospectivo en el que para los datos publicados hasta la fecha se hizo un reclutamiento de un año de duración. Sus objetivos son definir la epidemiología de la HAP en Francia, describir su manejo en la era moderna y su evolución durante un seguimiento de 3 años. No es un registro de participación libre, y se encuentra limitado a los 17 centros que hacen más de 4 diagnósticos al año, aunque más de la mitad de los casos los aporta el centro de referencia de París. Es un registro de pacientes mayores de 18 años y, siguiendo estos criterios, se reclutó a 674 pacientes de los que el 18% eran incidentes. Se calculó una prevalencia de 15 casos por millón

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

de adultos y una incidencia de 2,4 casos por millón de adultos y año. La supervivencia global a 1 año fue del 88,4%, sin variaciones llamativas al analizar por separado el subgrupo de HAP idiopática, familiar y relacionada con la toma de anorexígenos ⁵.

El registro REVEAL americano es el que más pacientes ha aportado, con casi 3000 individuos reclutados de los que hasta un 7% son niños. A él contribuyen 54 centros distribuidos por la geografía estadounidense de tal manera que todas las regiones se ven representadas. Recoge pacientes con HAP de cualquier tipo y con unos criterios hemodinámicos laxos en cuanto a la PCP al aceptar pacientes con hasta 18 mmHg, con la intención de registrar al subgrupo de pacientes con PCP algo más elevada, que con frecuencia son diagnosticados de HAP. La incidencia de HAP estimada por el REVEAL es de 2 casos por millón de habitantes y año, y la prevalencia de 10,6 casos por millón de habitantes ^{6;12}.

En Europa se creó el registro COMPERA, que recogió pacientes incidentes diagnosticados entre 2007-2011 en 28 centros de 6 países. En total fueron 587 pacientes afectados de HAP idiopática exclusivamente. La supervivencia comunicada fue de 92%, 83% y 74% a 1,3 y 5 años ¹³.

El registro español REHAP se activó en 2007. Se trata de un registro voluntario que ofrece una recogida exhaustiva y sistemática de la información clínica y de exploraciones complementarias de cada paciente en el momento del diagnóstico y en cada visita de seguimiento. Acepta pacientes mayores de 14 años afectados tanto de HAP como de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), y de hecho es el único registro nacional que cuenta con datos de incidencia y prevalencia de HPTEC. En su análisis epidemiológico se utilizó a los pacientes incidentes diagnosticados a lo largo de un año, entre julio de 2007 y junio de 2008, así como a los pacientes prevalentes incluidos hasta ese momento. Sobre el total de 1028 pacientes reclutados en el momento del corte, el 84% tienen alguna forma de HAP y el 16% HPTEC. Para la HAP se determinó una incidencia de 3,7 casos por millón de habitantes y año, y una prevalencia de 16 casos por millón de habitantes. En cuanto a la HPTEC,

la incidencia es de 0,9 casos por millón de habitantes y año, y la prevalencia de 3,2 casos por millón de habitantes. La supervivencia estimada fue de 87%, 75% y 65% a 1, 3 y 5 años, equiparable a la del Registro Francés ⁷.

En cuanto a su etiología (**Tabla 1**), aproximadamente la mitad de los casos de HAP se etiquetan de idiopáticos una vez se han descartado todas las causas precipitantes o enfermedades relacionadas. Entre las primeras se encuentran drogas y tóxicos como ciertos anorexígenos o el aceite de colza, responsable de la mayor epidemia de la enfermedad por causa conocida, que tuvo lugar en España en la década de 1980 ¹⁴. Entre las enfermedades que comportan un riesgo aumentado de HAP se encuentran distintas patologías autoinmunes, con la esclerosis sistémica a la cabeza, las cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda derecha, la infección por VIH, las hepatopatías que se manifiestan con hipertensión portal, o la esquistosomiasis, como causa extremadamente rara en nuestro entorno. Dos entidades particulares, englobadas dentro de la HAP y consideradas diferentes espectros de un mismo proceso son la enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiomatosis capilar pulmonar. Con una prevalencia muy baja, se distinguen por sus particulares alteraciones anatomopatológicas y la ubicación de las mismas, con afectación del territorio venular, lo que condiciona una respuesta al tratamiento difícil de predecir y no siempre positiva ¹⁵. En una proporción significativa de HAP se ha establecido una relación con mutaciones genéticas predisponentes, las cuales aparecen hasta en un 25% de los casos de HAP aparentemente esporádica y en un 75% de los casos de HAP con agregación familiar. Las mutaciones más frecuentemente descritas se dan en la familia del *transforming growth factor-β*, siendo las más prevalentes las relacionadas con el *bone morphogenetic protein receptor type 2* (BMPR2) ya que se presentan hasta en un 80% de los casos familiares y en un 20% de casos aparentemente esporádicos ¹⁶⁻¹⁸. Otras mutaciones descritas, aunque con mucha menor frecuencia, se presentan en la HAP asociada a la telangiectasia hemorrágica familiar, y afectan a ACVRL1 y endogлина ¹⁹. Progresivamente se van identificando nuevas familias de genes con mutaciones relacionadas con el desarrollo de HAP, como son los codificantes de la Caveolina-1 ²⁰ y el KCNK3 ²¹, conformando un complejo escenario que

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

apenas se ha comenzado a describir en los últimos tiempos y totalmente abierto, a la espera de novedades ^{18;22-24}.

La HAP tiene su justificación patológica en una afectación de la arteriola precapilar pulmonar, la cual experimenta complejos procesos de remodelado estructural y alteración de su función. Entre ellos destacan, por presentarse en casi todos los casos: el engrosamiento de todas las capas arteriolares, la aparición de lesiones plexiformes y neoangiogénicas y la muscularización de vasos precapilares. En una proporción menor de pacientes se identifican fenómenos de inflamación perivascular y fibrosis y muscularización de la matriz extracelular. También se describe en una proporción elevada de muestras la presencia de trombosis arteriolar in situ, de la que cada vez hay más evidencia que juega un papel pronóstico. Asociados a estos cambios estructurales acontece una alteración de la homeostasis vasopresora endotelial, con un desequilibrio patológico a favor de los estímulos vasoconstrictores. La reducción de la luz arteriolar secundaria a estos fenómenos provoca el aumento de la resistencia al paso de la sangre que define esta patología ^{25;26}.

1.2. DIAGNÓSTICO DE LA HAP

La HAP se suele presentar de forma progresiva y con manifestaciones poco específicas. El clínico debe mantener un elevado índice de sospecha para evitar el retraso en el diagnóstico de la enfermedad, especialmente en aquellos pacientes con algún predisponente como son: infección por VIH, enfermedad del tejido conectivo, cardiopatía congénita, hipertensión portal, o antecedente de haber tomado drogas o toxinas de riesgo para desarrollar HAP ^{2;27;28}. La información desprendida de los principales registros revela que el diagnóstico de HAP se realiza de media unos 2-3 años después del inicio de la sintomatología, y en un momento de la evolución de la enfermedad en que aproximadamente el 75% de los pacientes se encuentra en clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (CF-OMS) avanzada ^{5-7;29}. El proceso diagnóstico de HAP se apoya en un algoritmo de exploraciones a través del que se van descartando todas las posibles causas de HP, hasta llegar al diagnóstico de HAP (*Figura 1*). Se debe evaluar la presencia de posibles desencadenantes de HAP,

hasta concluir que el paciente padece un caso idiopático ¹. Aunque los cuadros clínicos y los resultados de muchas de las pruebas de estudio puedan ser semejantes para distintos tipos de HP, y también de HAP, se debe ser extremadamente cuidadoso en establecer un diagnóstico final correcto ya que las decisiones terapéuticas variarán ampliamente ¹.

La valoración del paciente con HP debe iniciarse con una anamnesis y exploración detalladas. La sintomatología habitual es poco específica. Casi la totalidad de los pacientes expresa disnea de esfuerzo como molestia principal. A ésta se pueden añadir mareos o síncope, angina y palpitaciones. La exploración física mostrará signos sugestivos de aumento de presiones en cavidades cardíacas derechas, como un componente acentuado del segundo tono cardíaco, un soplo sistólico de regurgitación tricuspídea y uno diastólico de regurgitación de válvula pulmonar. Se pueden asociar signos de insuficiencia cardíaca derecha de intensidad variable. La auscultación respiratoria suele ser normal. Si la HAP es secundaria a una patología de base, se podrán identificar los hallazgos relacionados con esta enfermedad.

Posteriormente se debe realizar un estudio cardiorrespiratorio básico con radiografía de tórax, electrocardiograma, pruebas de función respiratoria, y ecocardiografía, orientado a descartar las causas más frecuentes de disnea. La presencia de una dilatación de arteria pulmonar en la radiografía, los signos de sobrecarga de cavidades derechas en el electrocardiograma, una difusión del monóxido de carbono (DLCO) disminuida en ausencia de patología respiratoria, orientarán a una posible HAP sobre cuyo diagnóstico se deberá profundizar ³⁰. La analítica sanguínea contribuirá a descartar procesos que puedan estimular la aparición de HAP. Además de un hemograma y una bioquímica básicos será necesario estudiar la función tiroidea, la serología de VIH y virus de hepatitis, un estudio de autoinmunidad orientado principalmente a esclerosis sistémica y lupus.

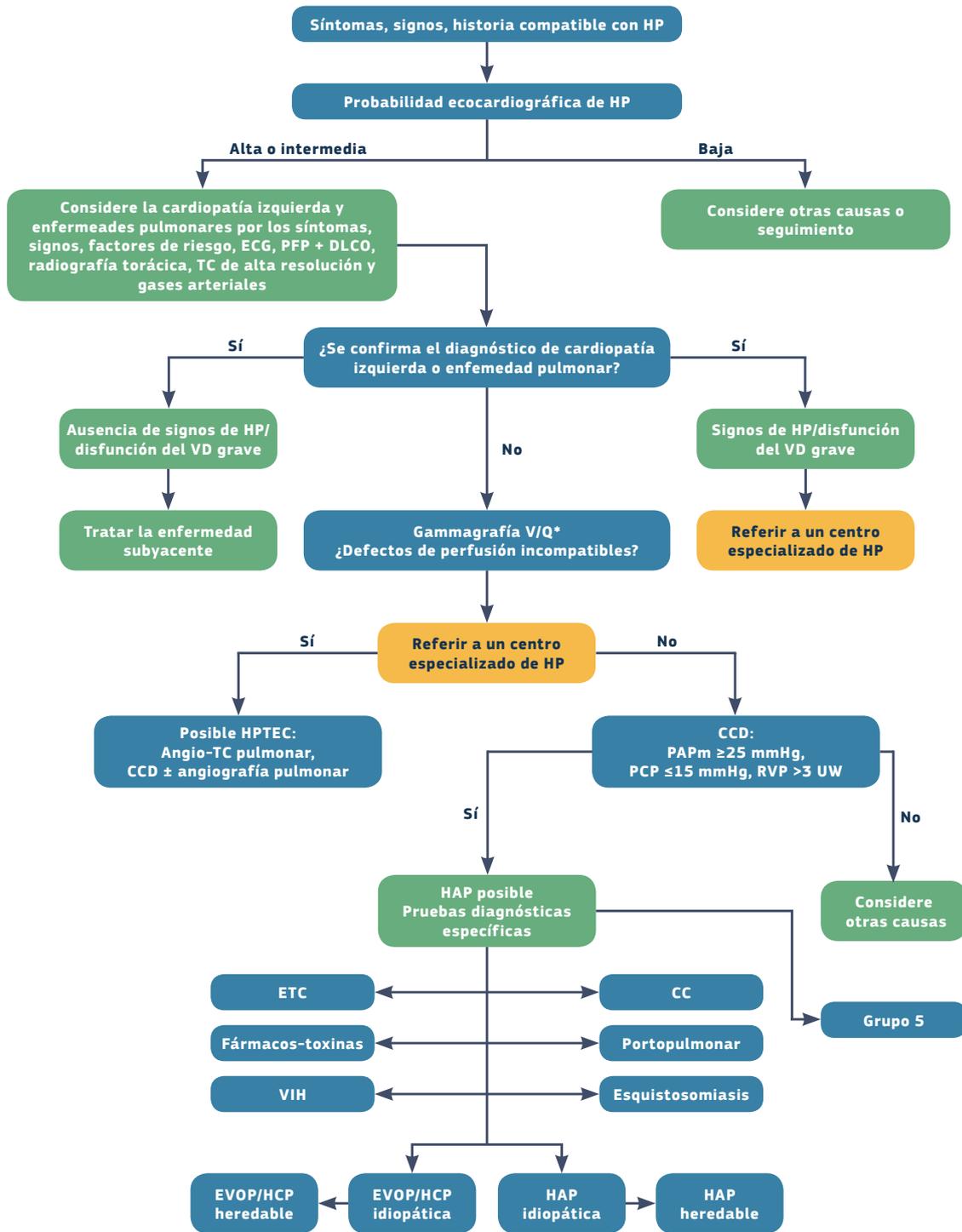


Figura 1: Algoritmo diagnóstico

AP: Arteria pulmonar; *CC:* Cardiopatía congénita; *ECG:* Electrocardiograma; *ETC:* Enfermedad del tejido conectivo; *PFP:* Pruebas de la función pulmonar; *TC:* Tomografía computarizada; *VD:* Ventrículo derecho; *V/Q:* Ventilación/perfusión.

Mediante la realización de tomografía computarizada de alta resolución de tórax y la ampliación del estudio con angiografía pulmonar, se obtiene información precisa sobre la vasculatura pulmonar, se evalúa la presencia de embolismos pulmonares u oclusiones del árbol vascular pulmonar, y se descartan posibles afecciones del parénquima pulmonar^{31;32}. La resonancia magnética cardíaca valora con gran precisión la morfología y función del ventrículo derecho. Su papel es más relevante en el seguimiento clínico de los pacientes, por su capacidad de aportar información pronóstica, pero el acceso limitado a dicha prueba hace que no esté plenamente incorporada al esquema de diagnóstico y seguimiento de la HAP³³⁻³⁶.

Un aspecto esencial del diagnóstico etiológico de la HP es el descartar defectos de perfusión en la vasculatura arterial pulmonar que orienten al diagnóstico de HPTEC, una entidad con un perfil de afectación hemodinámica similar al de la HAP, pero de etiología y tratamiento muy distintos. La gammagrafía de ventilación y perfusión pulmonar se erige así como un estudio esencial en el diagnóstico diferencial de la HAP al permitirnos descartar con gran sensibilidad dicha posibilidad, de tal manera que un resultado de baja probabilidad de tromboembolismo pulmonar excluye con una sensibilidad del 90-100% y una especificidad superior al 94% la presencia de un defecto de perfusión³⁷.

La ecocardiografía-Doppler transtorácica es la prueba recomendada para el despistaje de HP por su elevada sensibilidad, pero también por su accesibilidad e inocuidad. Su papel es clave en la valoración preliminar de cualquier paciente con sospecha de HP ya que, además de aportar un primer valor de presión arterial pulmonar a través de una estimación de la presión de arteria pulmonar sistólica (PAPs), proporciona información precisa sobre la función y estructura cardíacas que ayudarán a establecer el diagnóstico etiológico de la HP, principalmente en cardiopatía estructural o valvular adquirida, así como en cardiopatías congénitas³⁸. En aquellos pacientes finalmente diagnosticados de HAP, servirá también como herramienta de seguimiento, al determinar diversos parámetros con valor pronóstico en la enfermedad. Brevemente, el método más usado para estimar la PAPs es mediante

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

la determinación de la velocidad pico de regurgitación tricuspídea extraída de la imagen Doppler de onda continua, a la que se tendrá que sumar la presión de la aurícula derecha (PAD). Recientemente se ha propuesto una graduación de probabilidad de HP basada en la intensidad de la velocidad de regurgitación tricuspídea junto a la presencia de otros hallazgos ecocardiográficos. Dicha probabilidad estimada por ecocardiografía de presentar HP siempre se debe valorar en el contexto clínico de cada paciente. Una velocidad de regurgitación tricuspídea mayor de 3,4 m/s por sí sola predice una elevada probabilidad de HP, al igual que si la medición está entre 2,9 y 3,4 m/s pero se asocian otros signos ecocardiográficos de HP como la dilatación del ventrículo derecho, el aplanamiento del tabique interventricular, la dilatación del tronco de la arteria pulmonar o de la vena cava inferior, y el aumento telesistólico del área de la aurícula derecha ³⁸.

En aquellos casos de probabilidad elevada de HP o en los de probabilidad intermedia pero en ausencia de una causa de HP identificada, se deberá proceder a la realización de un estudio hemodinámico invasivo por CCD que la confirme definitivamente. El estudio detallado y preciso mediante CCD proporcionará el diagnóstico hemodinámico definitivo de HAP y aportará información tanto pronóstica como etiológica, al distinguir entre HP precapilar, subgrupo al que pertenece la HAP, y postcapilar. El resultado del CCD, interpretado dentro del contexto clínico del paciente, nos debe permitir hacer el diagnóstico definitivo del tipo de HP al que nos enfrentamos ². Por estos motivos, el CCD es ineludible si persiste la sospecha de HAP tras el estudio preliminar. Este debe ser realizado por personal experto en un centro de referencia para la enfermedad, y en base a un estricto protocolo que determine las medidas a recoger y el método a seguir ^{1;2;39;40}. Todo estudio por CCD debe recoger la PAP, PCP, la PAD, el gasto cardíaco (GC) y la saturación de oxígeno en arteria pulmonar. A partir de estas mediciones se calculará la RVP y el índice cardíaco (IC). Se debe ser especialmente cuidadoso con la metodología en la toma de ciertas mediciones; así, la PCP debe calcularse estableciendo el promedio de distintas mediciones al final de la espiración, para evitar la variación provocada por el ciclo respiratorio y el GC se debe obtener idealmente mediante termodilución ⁴¹.

En los casos de HAP idiopática, familiar o asociada a la toma de tóxicos, se deberá practicar el test de vasorreactividad aguda durante el CCD, que consiste en medir la respuesta hemodinámica a la administración aguda de un vasodilatador pulmonar, idealmente óxido nítrico (NO) nebulizado. Para que el test se considere positivo el paciente debe experimentar una respuesta aguda vasodilatadora que provoque un descenso de la PAPm ≥ 10 mmHg, que ésta alcance un valor absoluto ≤ 40 mmHg, y que el GC no descienda. Aproximadamente un 5% de los pacientes de esas etiologías de HAP presentan una respuesta positiva en dicho test, siendo tributario de recibir tratamiento con calcioantagonistas a largo plazo como tratamiento para la HAP. Los pacientes graves, en CF-OMS IV, constituyen una excepción a esta indicación y deben ser tratados con vasodilatadores pulmonares específicos, al igual que los pacientes no respondedores. ^{1;42}.

1.3. ESTIMACIÓN DEL PRONÓSTICO

La HAP es una enfermedad progresiva, cuya evolución natural conlleva el fallecimiento a medio plazo en la mayoría de casos. Tanto el registro del National Institute of Health estadounidense como el registro chino han establecido una supervivencia media inferior a los 3 años en cohortes de pacientes no tratados con fármacos específicos ^{3;9;10}. Se acepta que desde entonces el pronóstico ha mejorado, en gran parte debido a la aparición de las terapias vasodilatadoras, pero también por el mejor conocimiento de la enfermedad y el mayor interés sobre la misma, con la aparición de unidades de referencia especializadas que han contribuido a mejorar su manejo ⁴³. No obstante, algunos pacientes siguen presentando evoluciones abruptamente desfavorables, y la mayoría de los casos experimentan un deterioro progresivo a pesar de recibir un tratamiento global adecuado y completo en base al conocimiento y las recomendaciones actuales. Se debe destacar que dicha mejoría del pronóstico descrita en los últimos años ha sido cuestionada por estudios recientes, que posteriormente serán comentados ⁴⁴.

	HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo	Hipertensión portopulmonar	HAP heredable		
CF-OMS I	+1	+2	+2	<input type="text"/>	
	Insuficiencia renal	Varón >60 años			
Demografía y comorbilidades	+1	+2		<input type="text"/>	
	I	III	IV		
Clase funcional NYHA/OMS	-2	+1	+2	<input type="text"/>	
	TAS <110 mmHg	FC >92 BPM			
Signos vitales	+1	+1		<input type="text"/>	
	≥440 m	<165 m			
Test de la marcha de los 6 minutos	-1	+1		<input type="text"/>	
	<50 pg/mL	>180 pg/mL			
Péptido natriurético cerebral	-2	+1		<input type="text"/>	
	Derrame pericárdico				
Ecocardiografía	+1			<input type="text"/>	
	% DLco ≥80	% DLco ≤32			
Pruebas de función pulmonar	-1	+1		<input type="text"/>	
	PAD media >20mmHg en el primer año	RVP >32 UW			
Cateterismo cardiaco derecho	+1	+2		<input type="text"/>	
				SUMA <input type="text"/>	
				(Puntuación de partida) +6	
				= PUNTUACIÓN FINAL <input type="text"/>	
	BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	RIESGO MODERADO-ALTO	RIESGO ALTO	RIESGO MUY ALTO
PUNTUACIÓN FINAL	1-7	8	9	10-11	≥12
SUPERVIVENCIA PREDICHA A 1 AÑO	95% - 100%	90% - <95%	85% - <90%	70% - <85%	<70%

Tabla 3: Calculadora de riesgo REVEAL

En HAP no existe un valor que, aislado, pueda estimar el pronóstico con precisión. En la práctica clínica se debe combinar información sobre diversos aspectos de la enfermedad para establecer la expectativa de supervivencia del paciente y orientarnos en las decisiones terapéuticas. La valoración del pronóstico de la HAP es un proceso complejo en el que se deben tener en cuenta múltiples elementos entre los que están la situación clínica del paciente en el momento del diagnóstico, pero también su evolución posterior, ambas medidas a través de múltiples variables clínicas, biomarcadores, hemodinámicas, de estructura cardíaca en estudios de imagen así como de respuesta al tratamiento instaurado ⁴⁵⁻⁴⁷.

Esta realidad ha impulsado la búsqueda de modelos predictivos de supervivencia a partir de las grandes cohortes poblacionales obtenidas mediante los registros nacionales. Entre estos, probablemente el más aceptado sea el *PAH risk score calculator*, creado a partir de datos del REVEAL (**Tabla 3**) ⁴⁸. Este registro ha tenido como uno de sus objetivos principales desde su creación el identificar predictores de supervivencia derivados de la valoración del paciente previa al inicio de tratamiento. En el modelo desarrollado a partir de sus datos se han identificado diferentes parámetros demográficos, funcionales, de laboratorio y hemodinámicos con valor pronóstico independiente, entre los que destacan por presentar una *hazard ratio* (HR) >2: edad superior a 60 años en varones (HR 2,2), historia familiar de HAP (HR 2,2), la presencia de hipertensión portal (HR 3,6), CF-OMS IV (HR 3,1), RVP >32 UW (HR 4,1). Otras variables asociadas a un riesgo de mortalidad significativamente superior fueron: HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, insuficiencia renal, CF-OMS III, presión arterial sistólica <110 mmHg, frecuencia cardíaca >92 pulsaciones por minuto, distancia caminada en el TM6m <165 m, BNP >180 pg/mL, presencia de derrame pericárdico, DLCO <32%, PAD >20 mmHg. Por el contrario, las siguientes variables predijeron una mayor supervivencia al año de seguimiento: CF-OMS I, TM6m >440 m, BNP <50 pg/mL y DLCO >80% ^{43;47}. Con estos datos se ha desarrollado una escala de cálculo de riesgo que predice la probabilidad de supervivencia individual a 1 año en estos pacientes y que sobre la población del REVEAL concluye que la supervivencia de la HAP ha mejorado en las últimas dos décadas al compararla con la de la población estudiada por el NIH estadounidense en

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

la década de 1980 ^{43;49;50}. Su implementación como herramienta de uso habitual no ha llegado a producirse, al menos en nuestro entorno, en parte debido a críticas sobre su validez al incluir a pacientes prevalentes en el análisis, y emplear variables no modificables como la etiología y la edad. Además, el score ha sido validado en estudios poblacionales, pero no hay trabajos que evalúen su capacidad pronóstica en pacientes individuales ⁴⁵. Por contra, un estudio similar a partir de la población del Registro Nacional Francés en el que se determinó la supervivencia del grupo de pacientes afectados de HAP idiopática, hereditaria y asociada a anorexígenos, en la “era de tratamiento moderno”, describió una mejoría de supervivencia insatisfactoria en palabras de sus autores, al ser comparada con la del registro del NIH. El estudio concluye que la HAP sigue siendo una enfermedad progresiva y fatal. En esta población, los factores de riesgo de mortalidad identificados en el estudio multivariable fueron: el género masculino, la capacidad de esfuerzo medida por el TM6m y el GC ⁴⁴. Un estudio colaborativo posterior entre ambos grupos ha demostrado la validez externa de cada uno de los modelos predictivos de supervivencia, probándolos en la población opuesta ⁵¹.

Merecen especial mención los datos publicados por REHAP, activado en 2007 y que contiene tanto pacientes prevalentes diagnosticados entre 1998 y la fecha de su creación, como los pacientes incidentes diagnosticados a partir de esta fecha. El REHAP comparte objetivos con el resto de registros nacionales, y se propone describir tanto la epidemiología de la HAP y la HPTEC en España como el manejo clínico que se hace de las mismas en nuestro entorno. La supervivencia observada por el REHAP fue de 89% a 1 año y 77% a 3 años, similar a la comunicada por los otros registros comentados, aunque ligeramente superior a la predicha por la ecuación desarrollada a partir de la población francesa, fenómeno que los autores justifican por el hecho de que los pacientes del REHAP fueron diagnosticados en fases más iniciales de la enfermedad ^{7;52}. Sin embargo, la supervivencia a 1 año de esta población fue inferior a la predicha por la ecuación del REVEAL, lo que se explica, porque el 85% de los pacientes del REVEAL eran prevalentes, y porque los pacientes más antiguos de este registro fueron diagnosticados en 2003, mientras que el REHAP contiene pacientes diagnosticados desde 1998, cuando la mayoría de terapias para la HAP no estaban aún disponibles.

En el REHAP, se identificaron como predictores independientes de riesgo de mortalidad el género masculino, la CF-OMS, el IC y la PAD. Las etiologías de HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo e hipertensión portal, y la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) también fueron identificadas como predictores de mortalidad ⁴⁷.

En conclusión, se acepta que el pronóstico de la HAP ha de ser evaluado individualmente y en base a múltiples variables, entre las que destaca la respuesta al tratamiento inicial. Se han desarrollado dos modelos principales de valoración de este riesgo: el estadounidense mediante una escala de cálculo de riesgo, y el europeo que agrupa a los pacientes en tres niveles de riesgo en base a un estudio multidimensional que incluye diversos parámetros. Aunque los resultados de ambos parecen mejorables si tenemos en cuenta la significativa mortalidad existente en pacientes clasificados como de bajo riesgo y que más adelante discutiremos, el modelo europeo es el que más aceptación tiene en nuestro entorno. Junto a ésta, son varias las cuestiones que quedan por responder en relación con la determinación del pronóstico en la HAP como son: con qué frecuencia se debe calcular el riesgo en cada paciente, qué validez tienen las escalas de riesgo al ser aplicadas sobre los distintos subtipos de HAP, cómo deben variar los objetivos de tratamiento en cada subtipo de HAP.

1.3.1. Factores pronósticos en la HAP

A pesar de que la valoración del pronóstico en la HAP se ha convertido en una tarea compleja en la que se deben combinar múltiples exploraciones, la determinación de la situación clínica del paciente a pie de consulta sigue ofreciendo información de gran valía. La progresión de la sintomatología referida por el paciente, la clase funcional, la aparición de síncope, hemoptisis, dolor torácico, arritmias, así como de signos exploratorios de insuficiencia cardiaca, orientan hacia un probable mal pronóstico que se confirmará con exploraciones complementarias.

CF-OMS: A pesar de que su determinación es subjetiva, de que se basa en una escala de tan solo 4 puntos, y de su conocida variabilidad interobservador ⁵³, la CF-OMS se comporta como un marcador pronóstico muy robusto y es un instrumento simple y efectivo, con gran valor

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

como predictor de mortalidad, tanto el momento del diagnóstico, como han demostrado la cohorte clásica del NIH estadounidense y la actual del REVEAL ^{3;54}, como durante el seguimiento clínico de los pacientes, en el que se sabe que una mejoría tras el inicio del tratamiento de CF-OMS III-IV a CF-OMS I-II comporta un mejor pronóstico ^{46;55}.

Aunque la CF-OMS es una determinación subjetiva y basada en una escala de tan solo 4 puntos, ésta se comporta como un marcador pronóstico muy robusto entre estudios, y se trata de una herramienta simple y efectiva para determinar la situación del paciente en la práctica habitual.

TM6m: Se trata de una prueba simple, no invasiva, barata y reproducible, que se utiliza ampliamente en el seguimiento rutinario de los pacientes con HAP, y cuyo resultado ha sido utilizado como objetivo subrogado de la mortalidad en la mayoría de ensayos clínicos pivotales de los fármacos aprobados en HAP en base a estudios que demostraron una fuerte correlación con la CF-OMS, y una correlación moderada con parámetros hemodinámicos y supervivencia ⁵⁶. Un metaanálisis reciente que ha evaluado los resultados de 22 ensayos clínicos de fármacos en HAP, con 3112 pacientes, concluye que los tratamientos farmacológicos de la HAP consiguen una reducción significativa de todas las causas de mortalidad, de la hospitalización debida a la HAP y de la necesidad de trasplante pulmonar, pero que no existe asociación entre los cambios producidos en el TM6m y estos efectos beneficiosos ⁵⁷. Un segundo metaanálisis analizó la correlación del cambio producido en el TM6m tras 12 semanas de tratamiento con los eventos clínicos. Se observó que, mientras el incremento medio de la distancia atribuible a los fármacos era de 22,4 m, el umbral mínimo para que se produjera una reducción significativa de eventos clínicos fue de 41,8 m. La conclusión fue que dicho incremento no explicaba por completo el efecto de los tratamientos en cuanto a beneficio clínico y que por tanto, su valor como objetivo primario en estudios era modesto ⁵⁸. Otras limitaciones del TM6m son el efecto aprendizaje y la variabilidad intraindividual, el impacto de las características demográficas y otras comorbilidades no relacionadas con la HAP, la existencia de un efecto techo que reduce su valor en aquellos pacientes que caminan más de 450 m ⁵⁹, lo que concuerda con el hecho de que aún no ha sido validado en CF-OMS bajas ⁶⁰. Este cuerpo de evidencia hace que el valor pronóstico

del TM6m esté actualmente cuestionado, aunque se trate de una prueba aún ampliamente utilizada en la determinación rutinaria de la situación clínica de los pacientes.

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar: Valora de forma global la función cardiopulmonar, el intercambio gaseoso y el rendimiento muscular. De los múltiples parámetros que ofrece, el consumo de O₂ pico (VO₂) es el más usado en la práctica habitual a la hora de tomar decisiones terapéuticas por su capacidad de identificar a los pacientes de riesgo, que serán aquellos con valores inferiores a 10 ml/min/kg⁶¹⁻⁶⁵.

Biomarcadores: Aunque son muchos los biomarcadores a estudio en la actualidad, su uso en la práctica clínica habitual se reduce al BNP y el NT-proBNP, un marcador de sufrimiento miocárdico cuyos niveles se correlacionan con la disfunción miocárdica y han demostrado tener valor pronóstico en la HAP tanto en el diagnóstico como durante el seguimiento⁶⁶⁻⁶⁸.

Ecocardiografía transtorácica: permite el estudio estructural y funcional en detalle del VD, proporcionando distintos parámetros con valor pronóstico confirmado entre los que se encuentra el tamaño de la aurícula derecha o la presencia de derrame pericárdico^{69;70}. Las medidas de función del VD más empleadas son:

- Índice de Tei: Definido como la ratio del tiempo isovolumétrico sobre el tiempo de eyección del VD⁷¹. Es una medida funcional que no se ve afectada por la frecuencia cardiaca ni la postcarga y que es reproducible y fácil de calcular. Se correlaciona con la sintomatología, y valores >0,88 predicen mala supervivencia⁷².
- Medición de la velocidad máxima de la onda sistólica de desplazamiento del anillo anterior tricuspideo por Doppler tisular (S'). Es una medida de la contracción miocárdica simple, reproducible y que permite valorar la función del VD. Una velocidad inferior a 10 cm/s define una disfunción de VD⁷³.
- TAPSE (desplazamiento vertical máximo del anillo tricuspideo en su margen libre). Refleja la capacidad de contracción del VD, de tal manera que un TAPSE <15 mm se asocia con mayor mortalidad⁷⁴. Es un parámetro sencillo de obtener y con baja variabilidad interobservador, pero limitado por su alta dependencia de la carga del VD.

La resonancia magnética cardiaca es la prueba de elección para determinar la estructura y dimensiones del VD por su elevada precisión al conseguir obviar las asunciones geométricas de la ecocardiografía y permitir además la valoración conjunta del lecho vascular pulmonar a la vez que ofrece medidas precisas de GC ⁷⁵. Los índices de volumen telediastólico de VD bajo y de ventrículo izquierdo elevado, así como un volumen sistólico elevado, predicen un mejor pronóstico ³⁵. Una fracción de eyección <35% también predice un riesgo de mortalidad elevado incluso en aquellos pacientes que expresan mejoría en las RVP durante el seguimiento ⁷⁶. Desafortunadamente, su uso en la práctica habitual en nuestro entorno está muy limitado por tratarse de una prueba cara y poco accesible ⁷⁷.

Cateterismo cardiaco derecho: La realización del CCD, además de ser obligatoria para llegar al diagnóstico definitivo de HAP, proporciona parámetros con valor pronóstico tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento ⁴¹. La PAD, el IC y la saturación venosa mixta de O₂ son las determinaciones del estudio hemodinámico invasivo que ofrecen una información pronóstica más robusta ^{46,47,55}.

1.3.2. Interpretación integral de los factores pronósticos. La respuesta clínica tras el inicio del tratamiento

La mejoría clínica del paciente será determinada a través de la lectura global de la información obtenida a partir de los estudios comentados. Aunque la situación de gravedad clínica en el momento del diagnóstico sin duda influye en el pronóstico, y por supuesto condiciona la estrategia terapéutica de inicio, la respuesta clínica a la terapia iniciada es de suma importancia y parece tener más peso específico a la hora de establecer el pronóstico real de cada paciente. A inicios de la década pasada, dos estudios por separado evaluaron el valor pronóstico de la respuesta al tratamiento con epoprostenol endovenoso en sendas cohortes de pacientes afectos de HAP grave. Ambos concluyeron que la mejoría clínica objetivada 3 meses después de iniciar el tratamiento y determinada principalmente por una mejoría de la CF, se asociaba a una mejor supervivencia ^{55;78}. Una década después otro estudio, por Nickel et al., identificó 4 variables que se asociaban independientemente con la supervivencia

durante el seguimiento de los pacientes. La población se componía de todos los pacientes diagnosticados de HAP idiopática en el periodo 1999-2009 en la *Hanover Medical School*, los cuales fueron tratados según los estándares de cada momento (antes de 2002 principalmente con prostaniodes, y tras esa fecha siguiendo una estrategia de tratamiento orientada por objetivos). Aquellos pacientes que en la evaluación de seguimiento a los 3 y 12 meses tras inicio de tratamiento se encontraban en CF-OMS I-II, presentaban un NT-proBNP <1,8 ng/ml, un IC >2,5 l/min/m² o una saturación venosa de O₂ >65%, independientemente de cuál fuera su situación al inicio del mismo, experimentaban una mayor supervivencia ⁴⁶.

Como ya se ha discutido, ninguna de las escalas de riesgo de mortalidad desarrolladas hasta el momento ha conseguido introducirse en la práctica clínica habitual de nuestro entorno. Si se acepta en cualquier caso, que la valoración del paciente ha de ser integral y multidimensional. La recomendación actual es que una valoración básica de seguimiento debe constar al menos de una determinación de clase funcional y una medida de capacidad de ejercicio (TM6m o prueba de esfuerzo cardiopulmonar), y preferiblemente se debe complementar con una determinación de BNP/NT-proBNP y/o una ecocardiografía que valoren la función del VD. Con esto y una anamnesis y exploración física centradas en descartar la presencia de insuficiencia cardiaca se debería poder responder a las preguntas sobre si el paciente se ha deteriorado, si ese deterioro se debe a una progresión de la enfermedad, y si el estado del paciente comporta un pronóstico desfavorable a corto plazo que invite a plantear una modificación del tratamiento. Dicha valoración, complementada con los datos derivados del CCD, es la propuesta por las Guías actuales para clasificar a los pacientes en 3 niveles de riesgo en relación con la HAP (**Tabla 4**) ¹. Se debe destacar que con lo anterior obtendremos el riesgo relacionado con la HAP, pero que el pronóstico del paciente se verá condicionado por el resto de sus comorbilidades, y características epidemiológicas como son la edad y el sexo. Se estima no obstante que los pacientes considerados de bajo riesgo tienen una mortalidad anual inferior al 5%, aquellos de riesgo intermedio presentan una mortalidad anual del 5-10%, y los de riesgo alto una mortalidad anual superior al 10%. No todas las variables han de comportarse en consonancia necesariamente, y es frecuente que éstas se

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

sitúen en distintos niveles de gravedad, lo que refrenda la necesidad de que la evaluación sea integral y englobe los múltiples factores analizados.

Factores pronósticos (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (<5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Riesgo alto (>10%)
Signos clínicos de IC derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional	Síncopes de repetición
CF-OMS	I, II	III	IV
TM6m	>440 m	165-440 m	<165 m
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO ₂ pico >15 ml/min/kg (>65% del predicho) VE/VCO ₂ <36	VO ₂ pico 11-15 ml/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ pico <11 ml/min/kg (<35% del predicho) VE/VCO ₂ ≥45
Concentración plasmática de NT-proBNP	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1.400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1.400 ng/l
Imagen (ecocardiografía, RMC)	Área de AD <18 cm ² sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm ² con derrame pericárdico mínimo o ausente	Área de AD >26 cm ² con derrame pericárdico
Parámetros hemodinámicos	PAD <8 mmHg índice cardiaco ≥2,5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	PAD 8-14 mmHg índice cardiaco 2,0-2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	PAD >14 mmHg índice cardiaco <2,0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

Tabla 4: Evaluación del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar

AD: Aurícula derecha; *IC:* Insuficiencia cardiaca; *NT-proBNP:* Fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; *RMC:* Resonancia magnética cardiaca; *SvO₂:* Saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; *VE/VCO₂:* Cociente entre ventilación por minuto y producción de CO₂; *VO₂:* Consumo de oxígeno.

1.3.3. Identificación del paciente con HAP grave

La gravedad en la HAP viene determinada eminentemente por la presencia de insuficiencia cardiaca derecha, objetivable en la evaluación global de la enfermedad desde distintas perspectivas mediante la aplicación de las herramientas antes mencionadas. Así, en el interrogatorio y la exploración física se identificará la presencia de disnea de esfuerzo de grado variable que comprometa la CF-OMS del paciente, síncope, aparición de dolor torácico con los esfuerzos, ingurgitación yugular y reflujo hepatoyugular junto a una onda *v* prominente y edema de extremidades inferiores. La aparición de hipotensión sistémica, ascitis y frialdad de extremidades estará indicando una situación inestable de riesgo inminente. La ecocardiografía revelará unas cavidades derechas dilatadas, derrame pericárdico y medidas de

contractilidad disminuidas ⁷⁹ y el cateterismo derecho mostrará una PAD elevada junto a un GC bajo ⁵⁵, lo que se asociará a la presencia de un BNP/NT-pro-BNP elevado ^{66;68}. Se debe destacar que la PAPm no es un buen indicador de gravedad, pues puede encontrarse baja en casos graves en los que el VD esté claudicando ante la elevada postcarga contra la que ha de luchar. La RMN, como prueba de imagen que con más precisión valora el VD en función y estructura, mostrará un VD dilatado con un volumen sistólico bajo, un volumen telediastólico del VI bajo y una fracción de eyección del VD también disminuida ^{35;76}. La capacidad funcional evaluada mediante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar se encontrará claramente reducida y el paciente exhibirá un bajo consumo de O_2 reducido junto a unos equivalentes de CO_2 elevados y la aparición de cortocircuito derecha-izquierda durante el ejercicio ⁶².

En conclusión, y desde una visión práctica que nos permita tomar decisiones ágiles en la práctica habitual, podemos definir tres fenotipos de paciente grave. El más evidente es aquel con CF-OMS III-IV e IC bajo. Otro sería aquel paciente joven en el que las valoraciones de capacidad de esfuerzo son favorables, pero la situación hemodinámica está claramente deteriorada. Un tercer grupo es el de pacientes que persisten en CF-OMS III a pesar de recibir tratamiento. Dentro de este grupo probablemente se deba distinguir entre aquellos pacientes jóvenes y sin otras comorbilidades, en los que se debería ser muy exigente con los objetivos de mejora, escalar el tratamiento y plantear el trasplante pulmonar (TP) sin dilación, y aquellos pacientes de más edad, que tienen otras comorbilidades, y en los que puede que esta situación clínica sea aceptable y nos permita establecer una estrategia de tratamiento adaptada y no tan intensiva.

1.4. OPCIONES TERAPÉUTICAS

De la misma manera que el diagnóstico y la evaluación de la gravedad, el manejo y tratamiento de la HAP exige un abordaje global que, lejos de limitarse a la mera prescripción de fármacos, incluya un asesoramiento que contenga pautas sobre cómo afrontar muchas de las situaciones vitales cotidianas las cuales se van a ver condicionadas por la enfermedad.

1.4.1. Medidas generales y terapia de apoyo

Las recomendaciones generales que, con distintos grados de evidencia, se deben hacer a los pacientes con HAP son: evitar el embarazo⁸⁰, recibir inmunización con vacunación antigripal y antineumocócica, recurrir a apoyo psicosocial tanto para el paciente como para sus allegados⁸¹, realizar actividad física regular controlada y en su inicio supervisada en unidades de rehabilitación que marquen las pautas posteriores, evitar la actividad física excesiva^{82;83}, evitar la cirugía electiva y, en los casos de cirugía urgente, evitar la anestesia general y la ventilación mecánica siempre que sea posible. Se debe ofrecer consejo genético a pacientes seleccionados con HAP, siempre desde unidades multidisciplinarias de HAP que incluyan genetistas¹⁸.

Como terapia de apoyo, se deberá establecer individualmente la indicación de tratamiento complementario con diuréticos, digoxina, oxigenoterapia y ferrotterapia según las características y la situación clínica del paciente¹. La indicación de tratamiento anticoagulante oral se ha basado en estudios observacionales de finales del siglo pasado que demostraban tanto una elevada prevalencia de lesiones arteriolares trombóticas en estudios *post-mortem* de pacientes con HAP, como una mejor supervivencia de aquellos pacientes que eran tratados con anticoagulantes a largo plazo^{25;84}. Actualmente se recomienda anticoagular únicamente a los pacientes con HAP idiopática, familiar y secundaria a la toma de anorexígenos. En el resto de etiologías de HAP se desaconseja el uso sistemático de tratamiento anticoagulante y se recomienda valorar la indicación en cada caso^{1;85}. Los pacientes con hipertensión portopulmonar, síndrome de Eisenmenger y enfermedades del tejido conectivo presentan un riesgo hemorrágico elevado, a lo que se suma que en los escasos estudios realizados no se ha demostrado una mejoría de la supervivencia asociada a esta terapia, por lo que ésta se encuentra expresamente contraindicada con la salvedad de los pacientes con lupus o síndrome antifosfolípido en lo que podría estar indicada. En el resto de pacientes se recomienda hacer una valoración individualizada para establecer la indicación.

1.4.2. Farmacoterapia específica en hipertensión arterial pulmonar

En los últimos 20 años la HAP ha pasado de ser una enfermedad huérfana a disponer de todo un arsenal de fármacos efectivos que, con distintos niveles de evidencia, han demostrado su capacidad de actuar efectivamente sobre diferentes vías patogenéticas tanto en monoterapia (**Tabla 5**) como combinados entre ellos (**Tablas 6 y 7**).

Bloqueadores de los canales del calcio: Una pequeña proporción de pacientes afectados de HAP idiopática muestran una respuesta favorable a la prueba de vasodilatación aguda durante el CCD, definida por una reducción de la PAPm ≥ 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAPm ≤ 40 mmHg con un GC que se mantiene igual o aumenta como respuesta a la administración aguda de un vasodilatador pulmonar (NO inhalado, epoprostenol endovenoso, adenosina endovenosa). En estos casos, y siempre que el paciente no esté en una situación de gravedad definida por una CF-OMS IV que obligue a iniciar tratamiento con prostaglandinas, está indicado iniciar tratamiento con BCC a dosis elevadas ya que algunos de estos pacientes muestran una respuesta favorable y sostenida a largo plazo en la que incluso llegan a normalizar los parámetros hemodinámicos ⁸⁶. Se debe realizar un seguimiento estricto con una evaluación completa a los 3-4 meses del inicio del tratamiento para confirmar la eficacia de dicha estrategia.

Medida/tratamiento		Clase ^a -Nivel ^b						
		CF-OMS II		CF-OMS III		CF-OMS IV		
Bloqueadores de los canales de calcio		I	C^c	I	C^c	-	-	
Antagonistas del receptor de la endotelina	Ambrisentán	I	A	I	A	IIb	C	
	Bosentán	I	A	I	A	IIb	C	
	Macitentán	I	B	I	B	IIb	C	
Inhibidores de la fosfodiesterasa-5	Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	
	Tadalafilo	I	B	I	B	IIb	C	
	Vardenafilo ^e	IIb	B	IIb	B	IIb	C	
Estimuladores de la guanilato ciclasa	Riociguat	I	B	I	B	IIb	C	
Análogos de prostaciclina	Epoprostenol	Intravenoso	-	-	I	A	I	A
		Iloprost	Inhalado	-	-	I	B	IIb
	Intravenoso ^e	-		-	IIa	C	IIb	C
	Treprostinil	Subcutáneo	-	-	I	B	IIb	C
		Inhalado ^e	-	-	I	B	IIb	C
		Intravenoso ^d	-	-	IIa	C	IIb	C
		Oral ^e	-	-	IIb	B	-	-
	Beraprost ^e	-	-	IIb	B	-	-	
Agonistas del receptor IP	Selexipag (oral) ^e	I	B	I	B	-	-	

Tabla 5: Recomendaciones sobre la eficacia de la monoterapia farmacológica para la hipertensión arterial pulmonar (grupo 1) según la CF-OMS

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; **EMEA:** Agencia europea para la evaluación de medicamentos;

La secuencia se presenta por clase de fármaco en orden alfabético y por clase funcional.

^a Grado de recomendación; ^b Nivel de evidencia;

^c Solo para respondedores a la prueba de vasoreactividad aguda: **clase I** para HAP idiopática, HAP heredable y HAP secundaria a drogas o tóxicos; **clase IIa** para condiciones asociadas con HAP.

^d Para pacientes que no toleran la vía subcutánea. ^e Este fármaco no estaba aprobado por la EMEA en el momento de publicarse el presente documento.

Medida/tratamiento	Clase ^a -Nivel ^b					
	CF-OMS II		CF-OMS III		CF-OMS IV	
Macitentan añadido a sildenafil ^c	I	B	I	B	IIa	C
Riociguat añadido a bosentan	I	B	I	B	IIa	C
Selexipag añadido a ARE y/o PDE-5i ^c	I	B	I	B	IIa	C
Sildenafil añadido a epoprostenol	-	-	I	B	IIa	B
Treprostinil inhalado añadido a sildenafil o bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Iloprost inhalado añadido a bosentan	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Tadalafil añadido a bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Ambrisentan añadido a sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Bosentan añadido a epoprostenol	-	-	IIb	C	IIb	C
Bosentan añadido a sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Sildenafil añadido a bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Otras combinaciones dobles	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Otras combinaciones triples	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Riociguat añadido a sildenafil u otro PDE-5i	III	B	III	B	III	B

Tabla 6: Recomendaciones sobre la eficacia del tratamiento combinado para la hipertensión arterial pulmonar (grupo 1) en secuencia según la CF-OMS

ARE: Antagonista del receptor de la endotelina; **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado;

EMA: Agencia europea para la evaluación de medicamentos.

El tratamiento secuencial se presenta por calificación.

^a Grado de recomendación; ^b Nivel de evidencia;

^c El tiempo hasta deterioro clínico fue el objetivo primario en ECA o fármacos con demostrada reducción de la mortalidad por todas las causas (definida prospectivamente).

Medida/tratamiento	Clase ^a -Nivel ^b					
	CF-OMS II		CF-OMS III		CF-OMS IV	
Ambrisentán+tadalafilo ^c	I	B	I	B	IIb	C
Otro ARE+PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentán+sildenafil+epopr ostenol i.v.	-	-	IIa	C	IIa	C
Bosentán+epoprostenol i.v.	-	-	IIa	C	IIa	C
Otro ARE o PDE-5i+treprostinil s.c.			IIb	C	IIb	C
Otro ARE o PDE-5i+otros análogos de prostaciclina i.v.			IIb	C	IIb	C

Tabla 7: Recomendaciones sobre la eficacia del tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar (grupo 1) combinado de entrada según la CF-OMS

ARE: antagonista del receptor de la endotelina; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **i.v.:** intravenoso; **s.c.:** subcutáneo.

El tratamiento secuencial se presenta por calificación.

^a Grado de recomendación. ^b Nivel de evidencia.

^c El tiempo hasta deterioro clínico fue el objetivo primario en ECA o fármacos con demostrada reducción de la mortalidad por todas las causas (definida prospectivamente).

Antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE): El sistema de la endotelina tiene un papel importante en la patogenia de la HAP debido a los efectos vasoconstrictores y mitogénicos ejercidos por la endotelina-1 sobre las células de músculo liso de las arterias pulmonares⁸⁷. Bosentan, ambrisentan y macitentan son los tres ARE disponibles. Bosentan, el primer ARE aprobado, es un antagonista dual de los receptores A y B de la endotelina-1 que, a lo largo de un desarrollo de diversos ensayos clínicos ha mostrado mejorar la capacidad de ejercicio, la clase funcional, los parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos, así como el tiempo al empeoramiento clínico en pacientes afectados de HAP idiopática, asociada a enfermedades del tejido conectivo y cardiopatías congénitas⁸⁸⁻⁹¹. Posteriormente han aparecido ambrisentan, ARE selectivo de los receptores de la endotelina A que aporta un perfil con menos interacciones farmacológicas y una incidencia de hepatotoxicidad más baja. Ambrisentan presenta la retención hídrica, que puede llegar a ser grave, como efecto secundario principal^{92;93}. El último ARE aprobado es macitentan, un ARE dual que ha sido el primero evaluado en un ensayo clínico dirigido por eventos con un gran volumen de

pacientes seguidos durante un periodo próximo a los dos años y en el que el criterio primario de valoración fue el tiempo transcurrido hasta la muerte, la realización de una septostomía auricular o un trasplante de pulmón, el inicio de tratamiento con prostanoïdes endovenosos o subcutáneos o el empeoramiento clínico de la HAP⁹⁴.

En el caso de los ARE, los efectos secundarios propios del efecto vasodilatador como son la hipotensión, el rubor y la cefalea son poco acusados; sin embargo sí presentan dos efectos secundarios de clase, la toxicidad hepática y la aparición de edemas, que se deben tener en cuenta y monitorizar en cada visita. Con bosentan se ha descrito una incidencia de aumento de transaminasas que llega al 10% en algunos estudios, de lo que se deriva la recomendación de hacer seguimiento analítico mensual. Dicha afectación hepática no suele ser clínicamente relevante, es dependiente de la dosis recibida y se corrige con la bajada de la misma o la supresión del fármaco. Con ambrisentan la incidencia de hepatotoxicidad oscila entre el 0,8 y el 3% y con macitentan ésta no se ha descrito hasta el momento⁹⁵. La aparición de edema periférico clínicamente significativo se ha descrito principalmente con ambrisentan y bosentan. El efecto secundario de macitentan más relevante observado en el estudio pivotal es la reducción en las cifras de hemoglobina por debajo de 8g/dl en el 4,3% de los pacientes⁹⁴.

Vía del óxido nítrico: El NO es un potente vasodilatador pulmonar endógeno que estimula el paso de trifosfato de guanósina (GTP) a monofosfato de guanósina cíclico (GMPC) en el endotelio vascular pulmonar. La fosfodiesterasa-5 es una enzima presente en la vasculatura pulmonar, que ejerce un efecto vasoconstrictor a través de la degradación del GMPC. Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (IPDE-5) sildenafil y tadalafil tienen efecto tanto vasodilatador como antiproliferativo y han demostrado mejorar la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y el tiempo hasta el empeoramiento clínico con un perfil de efectos secundarios similar que incluye cefalea, rubor, epistaxis o dispepsia⁹⁶⁻⁹⁹.

Otro punto de la vía del NO sobre el que podemos intervenir es mediante la estimulación de la guanilato ciclasa, encargada de la transformación del GTP en GMPC.

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

Actualmente riociguat es el único fármaco de este tipo que ha demostrado eficacia en HAP, con un perfil de seguridad similar al del resto de fármacos que actúan sobre esta vía ¹⁰⁰.

Análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina: La prostaciclina es un potente vasodilatador, producido en el endotelio vascular, con efecto antiagregante potente, antitrombótico, antimitogénico, antiproliferativo e inmunomodulador añadido ^{101;102}. Se dispone de diferentes análogos de prostaciclina más estables que la molécula original y que han permitido aprovechar sus propiedades con fines terapéuticos en la HAP. El primero que se desarrolló fue el epoprostenol, que actualmente sigue siendo el fármaco para la HAP más potente y efectivo, el único que ha demostrado modificar la supervivencia y el recomendado para pacientes con enfermedad grave no controlada ¹⁰³⁻¹⁰⁵. Epoprostenol se debe administrar por vía endovenosa a través de un catéter central y mediante una bomba de infusión continua, pues su vida media apenas alcanza los 5 minutos. Este tratamiento comporta un riesgo aumentado de presentar todas las complicaciones asociadas al uso de dispositivos endovenosos como son el mal funcionamiento del dispositivo de infusión, la aparición de infecciones en el lugar de acceso, la obstrucción del catéter y la sepsis. Como riesgo añadido está el de la interrupción brusca de la infusión de epoprostenol, que puede dar lugar a situaciones de empeoramiento brusco de la HAP. Iloprost es un análogo de la prostaciclina que se puede administrar por vía endovenosa, oral o en aerosol, aunque la vía aprobada para el tratamiento habitual de la HAP es la inhalada ¹⁰⁶. Por último, el treprostinil está aprobado para su empleo por vía subcutánea. Como efecto secundario principal, tanto por su frecuencia como por su relevancia, presenta dolor en la zona de infusión el cual obligó a la retirada del fármaco hasta en el 8% de los pacientes del estudio pivotal ¹⁰⁷. Las tres formulaciones presentan un perfil de efectos secundarios similar, que es dosis dependiente, y que consiste en rubor, hipotensión, dolor mandibular, diarrea y cefalea, cuya aparición sirve de guía para establecer la dosis terapéutica. Recientemente se ha aprobado el uso de selexipag, un agonista selectivo del receptor IP de la prostaciclina con mecanismo de acción similar al de la prostaciclina endógena disponible por vía oral. El ensayo clínico que ha avalado su eficacia es el que más pacientes con HAP ha reunido y de

más largo seguimiento hasta el momento (n 1156, 36 meses); este concluye que selexipag es efectivo al reducir en un 40% el objetivo compuesto de morbilidad ¹⁰⁸.

1.4.3. Estrategias de abordaje terapéutico farmacológico

El tratamiento de la HAP se debe plantear en base a estrategias individualizadas que tengan en cuenta la gravedad del paciente, sus comorbilidades y características generales, la vía de administración del fármaco y su perfil de efectos secundarios así como el objetivo de mejoría que nos planteemos. Se recomienda que en la toma de decisiones participe una unidad especializada en HAP, y se acepta de forma generalizada que se debe hacer una estrategia por objetivos, para lo cual el paciente siempre debe ser evaluado unas semanas después del inicio o modificación de su tratamiento para valorar si el efecto obtenido es satisfactorio o se debe modificar la pauta de tratamiento ¹.

Tratamiento secuencial: La estrategia de combinar varios vasodilatadores de forma secuencial ha sido la más utilizada en el tratamiento de la HAP. Se fundamenta en la expectativa de obtener un mejor control de la enfermedad si se interviene sobre diferentes vías patogénicas, como se hace en otras enfermedades crónicas. De hecho, desde la aprobación de los primeros fármacos para la HAP y auspiciados por el mal pronóstico de la enfermedad, el resto de ensayos clínicos realizados para la aprobación de nuevos fármacos se han diseñado en base a esta estrategia, reclutando a pacientes diagnosticados de HAP y estables bajo tratamiento con algún fármaco específico de HAP, y aleatorizándolos a recibir el fármaco estudiado o placebo. Todos los fármacos orales actualmente disponibles tienen indicación aceptada para ser utilizados en primera línea como monoterapia en pacientes a partir de CF-OMS II (**Tabla 5**). Diferentes estudios han demostrado la eficacia de la terapia secuencial a la hora de mejorar la capacidad de esfuerzo y alargar el tiempo al empeoramiento clínico ^{109;110}. Se debe puntualizar que no existen estudios comparativos entre los fármacos disponibles que nos orienten sobre cuál es el mejor fármaco de inicio para un paciente de bajo riesgo en el que se vaya a hacer una estrategia de tratamiento secuencial con inicio de un fármaco oral, por lo que dicha decisión se suele tomar en base a múltiples

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

factores como son la etiología de la HAP y las comorbilidades, la posología y el perfil de efectos secundarios y de interacciones, las preferencias del paciente y la experiencia del médico ^{89;92;94;97;98;100;108}.

Dentro de la estrategia de tratamiento con varios fármacos, la estrategia secuencial por objetivos consiste en empezar por un fármaco e ir añadiendo otros durante el seguimiento en caso de que se considere que la situación del paciente no se ajusta al objetivo establecido según la evaluación ya descrita. Como ya se ha discutido, según la evidencia disponible aquellos pacientes que mejoran hasta situarse en una CF-OMS I-II, que normalizan el IC y los niveles de Pro-BNP tienen mejor pronóstico (**Tabla 4**) por lo que, en condiciones ideales, éste debería ser el objetivo de mejoría al que aspirar ^{45;46}.

Tratamiento combinado de inicio (*Upfront therapy*): Otra estrategia de inicio de tratamiento consiste en indicar dos vasodilatadores de forma simultánea. Tan solo disponemos de un ensayo clínico que haya comparado la terapia con dos fármacos (ambrisentan y tadalafilo) iniciados simultáneamente, con el tratamiento con cada uno de esos fármacos por separado. Se randomizó con una distribución 2:1:1 a 500 pacientes con HAP en CF-OMS II-III ¹¹¹. El objetivo primario establecido fue la aparición de un primer evento de empeoramiento clínico definido como el fallecimiento del paciente, hospitalización por empeoramiento de HAP, trasplante pulmonar, septostomía auricular, inicio de prostanoide endovenoso, o la persistencia de un estado clínico insatisfactorio: CF-OMS III-IV y empeoramiento del TM6m. La conclusión principal es que aquellos pacientes que reciben los dos fármacos de inicio tienen una razón de riesgo de 0,5 (CI 95%, 0,35-0,72; p <0,001) de experimentar dicho empeoramiento respecto a los pacientes que recibieron cualquiera de los dos fármacos por separado.

Yendo más allá en la estrategia de tratamiento combinado de inicio, *Sitbon et al.* han comunicado su experiencia con triple terapia de inicio en pacientes graves ¹¹². Se trata de un estudio abierto, sobre 19 pacientes adultos en los que la enfermedad es diagnosticada en CF-OMS III-IV y con afectación hemodinámica grave determinada por un IC <2 l/min/m² y/o

PAD >20 mmHg y/o RVP >12,5 UW, a los que inician tratamiento con bosentan, sildenafil y epoprostenol de forma simultánea. Se observó una mejoría de la capacidad de esfuerzo medida por TM6m y por CF-OMS ya que 17 pacientes pasaron a CF-OMS I-II, junto a una mejoría hemodinámica 4 meses después de iniciar el tratamiento. Dicha mejoría clínica se mantuvo durante los 3 años de seguimiento, y ningún paciente falleció durante este periodo.

La reciente publicación de estos datos ha estimulado el debate sobre cómo se debe afrontar el tratamiento de la HAP en sus fases iniciales. Ante el objetivo evidente de mantener al paciente en la mejor situación clínica y optimizar su pronóstico, y asumiendo que el tratamiento farmacológico de la HAP no es curativo y que nos enfrentamos a una patología grave y con mal pronóstico a corto plazo, parece apropiado plantear una estrategia con varios fármacos que intervengan en distintas vías patológicas desde el principio, como de hecho se hace en otras enfermedades. Por otro lado, mientras el paciente se mantenga en un perfil clínico satisfactorio definido por CF-OMS I-II, hemodinámica próxima a la normalidad y BNP normal, probablemente su pronóstico es bueno independientemente del número de fármacos que reciba y se pueda mantener una actitud expectante sin necesidad de combinar diversas medicaciones¹¹³. Tanto a la estrategia de tratamiento orientado por objetivos como a la de tratamiento inicial con dos fármacos se les ha otorgado un nivel de evidencia 1B para pacientes en CF-OMS II-III en las últimas guías internacionales¹. Se debe destacar que en dichas recomendaciones no se contemplan factores que condicionan significativamente la elección final del tratamiento como son la experiencia del clínico, las características del paciente, la disponibilidad de las medicaciones y la accesibilidad a las mismas en el entorno del paciente. Por esto, más allá de las directrices generales, cada caso se debe afrontar de forma individualizada para adaptar el tratamiento a las necesidades reales de cada paciente.

1.4.4. Técnicas de cortocircuito intracardiaco derecha - izquierda

La septostomía auricular con dilatación gradual con balón como procedimiento para crear un cortocircuito intracardiaco derecha – izquierda consigue, en casos seleccionados, aumentar la precarga del VD y el GC^{114;115}. Se trata de una técnica paliativa complementaria al tratamiento

médico y de soporte, que puede ser de utilidad como puente al trasplante pulmonar en pacientes en CF-OMS avanzadas y con insuficiencia cardiaca refractaria, aunque no está indicada en pacientes terminales con PAD muy elevadas e insuficiencia respiratoria. A pesar de que está descrita y se emplea con cierta asiduidad en centros determinados, su indicación no se ha llegado a instaurar en las estrategias habituales de tratamiento de pacientes graves hasta el punto de que ha sido retirada recientemente de los algoritmos de tratamiento ¹.

1.4.5. Trasplante pulmonar

El TP es una opción de tratamiento bien consolidada para pacientes seleccionados afectados de una enfermedad respiratoria crónica avanzada que comporte una merma relevante de la calidad de vida y/o comprometa las expectativas de supervivencia a corto o medio plazo ¹¹⁶. En el caso de la HAP, las terapias vasodilatadoras específicas aparecidas en los últimos años consiguen retrasar la progresión de la enfermedad y parece que han mejorado las expectativas de supervivencia de los pacientes, pero su efecto es meramente paliativo y la mortalidad a medio plazo sigue siendo destacable, por lo que el TP ocupa un papel destacado en su algoritmo de tratamiento ⁴². El TP en la HAP está indicado en los casos de ausencia de respuesta al tratamiento farmacológico, definida ésta por persistencia de CF-OMS III-IV a pesar de recibir un esquema de tratamiento considerado máximo por el médico responsable y que incluya un prostanoide ^{1;55;78}. Los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva también deben ser considerados sin demora, al igual que aquellos con EVOP o hemangiomatosis capilar pulmonar, por ser dos entidades con especial mal pronóstico y que adolecen de tratamiento médico efectivo.

Elegibilidad de los pacientes con HAP: Un punto clave por su dificultad y relevancia es en qué momento de la evolución de la enfermedad se debe plantear la evaluación de trasplante. El TP es un recurso limitado por el que compiten pacientes de diferentes características y diagnósticos a los cuales se les ordena en la lista de espera en base a la puntuación otorgada por el *Lung Allocation Score* (LAS), que determina el beneficio esperado del TP en términos de supervivencia a través de un modelo predictivo que tiene en cuenta el riesgo de

mortalidad en la lista de espera y lo contrasta con la supervivencia esperada al año de la intervención ¹¹⁷. El objetivo del LAS es minimizar la estancia en la lista de espera mediante la priorización de aquellos pacientes con expectativas de obtener mayor beneficio del TP, y su empleo para gestionar las listas de espera se ha generalizado en los últimos años. En su cálculo participan una serie de datos clínicos de cada paciente que incluyen información sobre su estado funcional y capacidad de ejercicio, la necesidad de oxigenoterapia o soporte ventilatorio, y su situación hemodinámica medida por la PAPs, la PAPm y la PCP ¹¹⁸. El LAS es probablemente la mejor herramienta disponible para gestionar los órganos donados de forma eficiente y equitativa, pero falla a la hora de valorar adecuadamente aquellas enfermedades menos prevalentes, y en concreto la HAP, en las que el problema de cuándo asignar el órgano a uno de estos pacientes sigue suponiendo un reto ¹¹⁹. En el caso de la HAP, el LAS no tiene en cuenta parámetros que evalúen la función del ventrículo derecho y con valor pronóstico confirmado como pueden ser la PAD, la RVP o la CF-OMS, lo que provoca que la situación de estos pacientes sea clasificada como menos grave de lo que en realidad es. A estas limitaciones se añade la dificultad para establecer la ventana terapéutica del TP en HAP, al ser la HAP una patología con una mortalidad no despreciable en clases tempranas, y en la que de hecho una forma de fallecimiento es la muerte súbita en pacientes no siempre identificados como graves. Por todo ello, la *International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) actualmente recomienda que los pacientes sean evaluados precozmente si no responden adecuadamente al tratamiento inicial, y que sean incluidos en la lista de espera si la respuesta a la terapia combinada máxima no es adecuada, determinada esta por persistencia de CF-OMS III-IV tras iniciar tratamiento combinado que incluya prostanoïdes, un deterioro hemodinámico definido principalmente por un IC <2 l/min/m² y/o una PAD >15 mmHg, o presencia de signos de insuficiencia cardíaca refractaria ¹²⁰. La Sociedad Española de Neumología, en su Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar de 2011, recomienda remitir a los pacientes para valoración de trasplante si están en CF-OMS III-IV y presentan una mala respuesta al tratamiento, si la HAP se muestra rápidamente progresiva, o si se indica tratamiento con prostaciclina endovenosa. Recomienda incluir al paciente en lista de espera para trasplante si persiste en

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

CF-OMS III-IV a pesar de recibir el máximo tratamiento médico, si el TM6m es inferior a 300 m o hay un empeoramiento progresivo, si no hay respuesta a epoprostenol o pauta equivalente o si presenta signos hemodinámicos de mal pronóstico ¹²¹. Se puede resumir que el paciente debe ser evaluado si responde de forma insatisfactoria al tratamiento inicial o si éste es con prostaciclina endovenosa, y debe ser trasplantado si no responde satisfactoriamente al tratamiento máximo considerado oportuno.

Los resultados del TP en HAP tan solo se han estudiado en registros y series de un solo centro. El registro más importante es el de la ISHLT, un registro internacional al que contribuyen con sus datos la mayoría de las organizaciones de trasplante nacionales del mundo junto a centros trasplantadores independientes. Este registro fue creado en 1995, y en su último reporte de 2016 contaba ya con cerca de 60.000 trasplantes registrados entre pulmonares y cardiopulmonares ¹²². El 3,5% de estos ha tenido la HAP como indicación principal. En la actualidad la indicación en la HAP es casi exclusiva de trasplante bilateral, con una actividad anecdótica de trasplante unilateral y muy escasa de cardiopulmonar, que se reserva para casos de HAP por cardiopatía congénita compleja en la que una reparación del cortocircuito no sea posible ¹²².

Resultados en términos de supervivencia. Registros y series de otros centros: De entre todas las patologías con indicación de TP, la HAP es la que mayor mortalidad temprana presenta (23%); sin embargo la supervivencia media a los 5 años es del 52-75% en las series más recientes, lo que la hace equiparable a la del resto de indicaciones ¹²²⁻¹²⁵. Uno de los programas de TP más relevantes es el de la Universidad de Pittsburgh. Éste publicó los resultados de su actividad entre 1982 y 2006, periodo durante el que se trasplantó a 949 pacientes, de los que 89 (10%) tenían HAP como diagnóstico principal con una edad media de 38±1 años y un 67% de mujeres ¹²⁵. Como particularidad de esta serie, 49 (55%) pacientes fueron sometidos a un trasplante cardiopulmonar, 31 a un pulmonar bilateral y 9 a un pulmonar unilateral. La supervivencia en el trasplante cardiopulmonar fue de 61% a 1 año, 40% a 5 años y 33% a 10 años. La supervivencia en el pulmonar fue 74% a 1 año, 62% a 5 años y 39% a 10 años, sin que se observaren diferencias significativas. El equipo de trasplante pulmonar de Toronto comunicó

los resultados de su programa entre 1997 y 2010 ¹²⁴. Durante este periodo 95 pacientes con HAP y 5 con HPTEC -un 32% de los referidos para valoración- fueron incluidos en lista de espera. La mayoría, 43 presentaban una HAP idiopática, 23 una HAP asociada a cardiopatía congénita, 29 una HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. Finalmente, 79 pacientes fueron trasplantados, 18 fallecieron en lista de espera y 3 seguían esperando al finalizar el estudio. El 81% de los pacientes afectados de cardiopatía congénita recibieron un trasplante cardiopulmonar, mientras que el resto de pacientes recibieron un TP bilateral en más del 90% de los casos. La supervivencia global a 5 y 10 años fue del 61 y 54% respectivamente.

1.5. HAP GRAVE

1.5.1. Representación de pacientes graves en los registros nacionales

Es difícil identificar a los pacientes graves dentro de los registros nacionales. Si bien no hay dudas sobre la situación de gravedad de los pacientes en CF-OMS IV, no ocurre lo mismo con aquellos en CF-OMS III. Estos representan alrededor de la mitad del total de pacientes reclutados y presentan un amplio rango de status clínicos. Mientras que unos sufren complicaciones relacionadas con la gravedad de la enfermedad y presentan una expectativa de supervivencia baja, una proporción considerable de ellos experimenta evoluciones mucho más benignas que resultan en largas supervivencias. La proporción de pacientes graves definidos por CF-OMS IV en los principales registros nacionales oscila entre el 5,5 y el 12%. En REVEAL, el registro con mayor número de pacientes, de los 2716 pacientes con CF-OMS registrada 136 (5,5%) estaban en clase IV y 1194 (48%) en clase III ⁴⁷. El Registro Francés contaba con 674 pacientes de los que un 63% se encontraba en CF-OMS III y un 12% en CF-OMS IV. En este estudio se evidenció una correlación entre la CF-OMS y la situación clínica del paciente medida tanto por la distancia caminada en el test de la marcha como por la situación hemodinámica al diagnóstico ⁵. En REHAP, de los 866 pacientes con HAP el 11% estaba en CF-OMS IV y el 58% en CF-OMS III ⁷.

Podemos concluir que los pacientes verdaderamente graves, en clase IV y III avanzada, están pobremente representados en la literatura ya que, además de ser difíciles de identificar, estos han estado históricamente marginados en los ensayos clínicos (*Tabla 8*). Por todo ello, la evidencia

a favor de la efectividad de los distintos fármacos, tanto en monoterapia como combinados, no se puede considerar concluyente para este subgrupo de pacientes. Esto se refleja en el grado de recomendación, siempre menor, que los consensos y guías actuales conceden a la evidencia de la efectividad de los fármacos en pacientes en CF-OMS IV (*Tablas 5 y 6*). En conclusión, hoy en día se desconoce cuál es la pauta terapéutica más adecuada para los pacientes graves, en el caso de que haya una sola.

1.5.2. Mortalidad no prevista (CF-OMS I-II)

La HAP es una enfermedad con una elevada mortalidad, claramente correlacionada con la gravedad del paciente. A ésta se añade una mortalidad no despreciable en pacientes considerados estables y no graves, que no somos capaces de predecir con las herramientas y estrategias de manejo que empleamos en la actualidad, y que podría traducir una dificultad para graduar la gravedad de un subgrupo importante de pacientes. Una vez más hay que recurrir a los registros nacionales para intentar describir el problema, y de ellos el registro americano REVEAL es el que más ha profundizado en el estudio de la supervivencia en relación con la situación funcional. En su cohorte de 2749 pacientes con HAP, la mortalidad a 5 años entre los pacientes en CF-OMS I-II fue del 22,3% para los prevalentes y del 28% para los incidentes¹²⁶. En un segundo trabajo se estudió la influencia en la supervivencia de las variaciones en la CF-OMS durante el seguimiento y como manifestación de respuesta a la instauración de tratamiento. En este trabajo, de 982 pacientes originalmente en CF-OMS III, 263(27%) mejoraron a CF-OMS I-II en el primer control tras el inicio de tratamiento⁵⁴. Este subgrupo de pacientes presentó una mortalidad del 16% en los 3 años siguientes a pesar de haber expresado dicha mejoría clínica inicial, lo que refuerza el valor de los resultados de Nickel en su estudio previo que ya ha sido discutido⁴⁶. Se debe precisar que estos trabajos no especifican la CF-OMS en la que se encuentran los pacientes en el momento de su fallecimiento, sino al inicio del seguimiento, por lo que nos hablan de cómo la CF-OMS en el debut de la enfermedad determina su pronóstico, pero no propiamente de las características y comportamiento de los pacientes que fallecen en clases tempranas.

Primer autor	Fármaco	CF-OMS (%)				Objetivo principal
		I	II	III	IV	
Rubin ¹⁰³	Epoprostenol	-	9	65	26	TM6m
Barst ¹⁰⁴	Epoprostenol	-	-	74	26	TM6m
Badesch ¹⁰⁵	Epoprostenol	-	5	78	17	TM6m
Channick ⁸⁸	Bosentan	-	-	100	-	TM6m
Simonneau ¹⁰⁷	Treprostinil	-	11	81	8	TM6m
Galiè ¹⁵²	Beraprost	-	49	51	-	TM6m
Olschewski ¹⁰⁶	Iloprost	-	-	59	41	TM6m + CF-OMS
Rubin ⁸⁹	Bosentan	-	-	91	9	TM6m
Barst ¹⁵³	Beraprost	-	52	48	-	VO2
Sastry ¹⁵⁴	Sildenafil	-	82	18	-	Duración de cicloergometría
Humbert ¹³¹	Bosentan - Epoprostenol	-	-	75	25	RVP
Barst ¹⁵⁵	Sitaxentan	-	33	66	1	VO2 max
Galiè ⁹⁷	Sildenafil	-	39	58	3	TM6m
Wilkins ¹⁵⁶	Sildenafil vs Bosentan	-	-	100	-	Masa del VD
Singh ¹⁵⁷	Sildenafil	-	40	55	5	TM6m
Galiè ⁹⁰	Bosentan	-	-	100	-	SatO2 y RVP
Barst ¹⁵⁸	Sitaxentan	-	37	59	4	TM6m
McLaughlin ¹³⁷	Bosentan - iloprost	-	1	94	5	TM6m
Hoeper ¹³⁸	Bosentan - iloprost	-	-	100	-	TM6m
Galiè ⁹²	Ambrisentan	2	38	55	5	TM6m
Galiè ⁹¹	Bosentan	-	100	-	-	TM6m y RVP
Simonneau ¹²⁹	Epoprostenol - sildenafil	1	25	68	6	TM6m
Galiè ⁹⁸	Tadalafil	1	33	65	1	TM6m
McLaughlin ¹⁵⁹	Treprostinil inh añadido a sildenafil o bosentan	-	-	98	2	TM6m
Jing ¹⁶⁰	Vardenafilo	-	49	51	-	TM6m
Pulido ⁹⁴	Macitentan	-	52	46	2	Tiempo hasta el primer evento de objetivo compuesto
Ghofrani ¹⁰⁰	Riociguat	3	42	54	1	TM6m
Sitbon ¹⁰⁸	Selexipag	1	46	52	1	Tiempo hasta el primer evento de objetivo compuesto
Galiè ¹¹¹	Ambrisentan-tadalafil	-	31	69	-	Tiempo hasta el primer evento de objetivo compuesto
McLaughlin ¹⁶¹	Bosentan - sildenafil	-	42	57	1	Tiempo hasta el primer evento de objetivo compuesto

Tabla 8: Distribución por clase funcional de los pacientes en los ensayos clínicos randomizados en fármacos de HAP

1.6. TRATAMIENTO DE PACIENTES GRAVES Y SUS RESULTADOS

1.6.1. Posibilidades de tratamiento

No hay acuerdo sobre cuál es la mejor estrategia de tratamiento en los pacientes con HAP grave aunque sí existen ciertos puntos de consenso. Como ya se ha mencionado, el tratamiento de la HAP debe ser diseñado individualmente en base a la gravedad del caso, pero teniendo en cuenta las características particulares del paciente así como sus preferencias. Las opciones son múltiples, y al no disponer de estudios que comparen directamente los distintos fármacos aprobados no hay tampoco una directriz estricta sobre qué fármaco concreto usar en cada momento. A esta limitación se añade el hecho de que los pacientes en CF-OMS IV han estado pobremente representados, y en muchos casos ausentes, en la mayoría de estudios sobre efectividad de fármacos, que se han nutrido eminentemente de pacientes en CF-OMS II-III (**Tabla 8**). Se acepta, no obstante, que en los pacientes graves que debutan en clases funcionales avanzadas y con clínica de insuficiencia cardiaca derecha, el tratamiento debe incluir un análogo de prostaciclina ¹.

Evidencia sobre el tratamiento con análogos de prostaciclina en pacientes graves: A pesar de que no existen estudios comparativos entre los distintos análogos, epoprostenol es considerado el más efectivo por haber demostrado impacto en la mortalidad en el ensayo pivotal. En dicho estudio participaron 81 pacientes que fueron randomizados 1:1 a recibir epoprostenol endovenoso o terapia convencional. De éstos, 21 (26%) estaban en CF-OMS IV y el resto en CF-OMS III ¹⁰⁴. Un metaanálisis recientemente publicado, cuyo objetivo ha sido el de comparar la eficacia entre los distintos análogos de prostaciclina existentes, ha concluido que en base a la evidencia actual epoprostenol presenta un efecto superior al resto de análogos tanto medido por mejoría en el TM6m y en la CF-OMS como por reducción de la mortalidad por cualquier causa, que es lo que verdaderamente le distingue del resto de fármacos de su clase ¹²⁷. Su inicio se debe hacer en un entorno controlado y su dosificación guiada por la aparición de efectos secundarios. La recomendación estándar es de empezar a una velocidad de infusión de 2 ng/kg/min y subir a razón de 1 ng/kg/min cada 6-8 horas hasta la aparición de dichos efectos secundarios. Respecto a los otros análogos de prostaglandina,

la eficacia de iloprost en pacientes graves ya fue evaluada en el estudio AIR, su estudio pivotal, en el que el 41% de los 203 pacientes reclutados se encontraba en CF-OMS IV, y el resto en CF-OMS III. Este estudio se distingue por ser el que cuenta con una mayor proporción de pacientes en CF-OMS IV ¹⁰⁶. Por el contrario, en el estudio pivotal de treprostínil, de 469 pacientes reclutados tan solo el 7% estaba en CF-OMS IV, mientras que el 77% estaba en CF-OMS III ¹⁰⁷. Treprostínil cuenta con datos de supervivencia a largo plazo, sobre una cohorte de 111 pacientes (44% en CF-OMS IV y 56% en CF-OMS III) tratados en monoterapia con este fármaco y reclutados en el periodo 1999-2010. Durante el seguimiento, 11 (10%) recibieron un TP y 49 (41%) fallecieron. La supervivencia global a 1, 5 y 9 años fue 84%, 53% y 33%, aunque entre los pacientes que toleraron el tratamiento más de 6 meses la supervivencia fue del 57% a 9 años ¹²⁸. Si comparamos estos datos con los de supervivencia en la era pretratamiento ³ podemos concluir que treprostínil subcutáneo ejerce un efecto positivo sobre la supervivencia de la HAP.

Evidencia sobre el tratamiento con fármacos orales en pacientes graves: Ésta es escasa ya que, si bien todos los ensayos pivotaes incluyen una proporción variable de pacientes en CF-OMS IV, ésta es baja y las medias de las distancias caminadas en los TM6m de los pacientes reclutados invitan a pensar que son pacientes estables aunque en situación subóptima. Así, en el ensayo de bosentan, de 213 pacientes, tan solo 18 (8%) estaban en CF-OMS IV, mientras que la distancia caminada en el TM6m al inicio del estudio era de 334 ± 74 m ⁸⁹. En el estudio SUPER de sildenafil, de 278 pacientes randomizados 9 (3%) estaban en CF-OMS IV y 160 (57%) en CF-OMS III y la distancia caminada en el TM6m al inicio del estudio era de 344 ± 80 m ⁹⁷.

El estudio ARIES de ambrisentan fue el primer ensayo pivotal de un nuevo fármaco de HAP en el que se incluyeron pacientes que podían estar bajo tratamiento con otras medicaciones específicas de la enfermedad, en concreto sildenafil. De los 394 pacientes reclutados, solo 18 (4%) estaban en CF-OMS IV, y la distancia caminada en el TM6m al inicio del estudio superaba los 340 m ⁹².

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

El estudio PHIRST de tadalafilo incluyó a 405 pacientes, de los que menos del 2% estaba en CF-OMS IV. Este estudio no demostró una mejoría de la CF-OMS en el brazo de tadalafilo 40 mg (dosis máxima en el protocolo y finalmente establecida como dosis terapéutica) comparado con el de placebo, lo que se justifica en la discusión por la elevada proporción de pacientes que ya recibían tratamiento con bosentan al entrar en el estudio, al cual se le atribuye un efecto techo ⁹⁸.

Evidencia sobre el tratamiento combinado en pacientes graves: Respecto a la estrategia de tratamiento combinado que incluya análogos de prostaciclina, diversos estudios han evaluado el tratamiento combinado de epoprostenol con algunas de las terapias orales existentes. La eficacia y la seguridad a largo plazo de la combinación epoprostenol – sildenafil en pacientes graves ha sido evaluada en diversos trabajos que han observado mejoría en la capacidad de esfuerzo, parámetros hemodinámicos, calidad de vida y tiempo al empeoramiento clínico. El principal fue el estudio PACES, un ensayo doble ciego en el que se randomizó a 267 pacientes que estaban bajo tratamiento con epoprostenol a recibir sildenafil o placebo. Tan solo un 6% de los pacientes estaba en CF-OMS IV, mientras que el 57% estaba en CF-OMS III. El grupo de tratamiento experimentó una mejoría clínica medida por un cambio significativo en el TM6m. En el estudio de extensión, abierto y con todos los pacientes recibiendo epoprostenol y sildenafil 80mg/8h, participaron 265 pacientes. No se observaron mejorías en la supervivencia a 1, 2 y 3 años en comparación con placebo. Tras 3 años de seguimiento, el 26% de los pacientes había abandonado el estudio y un 24% había fallecido. Entre los restantes, un 18% había mejorado su CF-OMS y un 29% se mantenía estable ^{129;130}.

La combinación de epoprostenol – bosentan ha demostrado tendencias hacia la mejoría clínica y hemodinámica no significativas en el estudio BREATHE-2, en el cual participaron 33 pacientes (8 en CF-OMS IV y 25 en CF-OMS III) que fueron randomizados 1:2 a recibir epoprostenol o epoprostenol y bosentan ¹³¹. Un trabajo posterior que comparó de forma retrospectiva el tratamiento de inicio con epoprostenol – bosentan (n = 23) con epoprostenol en monoterapia (n = 46) en pacientes considerados graves (7 CF-OMS IV y 16 CF-OMS III)

observó mejores resultados en el grupo de tratamiento combinado de inicio en cuanto a variaciones de la CF-OMS, la capacidad de esfuerzo y parámetros hemodinámicos ¹³².

Combinaciones de fármacos que incluyan a otros análogos de prostaciclina distintos de epoprostenol también han sido valoradas en estudios normalmente retrospectivos y mono-céntricos, con resultados dispares. La combinación iloprost – sildenafil ha sido estudiada en una serie de trabajos liderados por Ghofrani. Un primer estudio experimental randomizado sobre 30 pacientes en CF-OMS III/IV, comparó los efectos hemodinámicos agudos provocados por estos dos fármacos administrados independientemente y asociados y observó un efecto vasodilatador pulmonar agudo sinérgico ¹³³. Un segundo trabajo, que fue el primero en evaluar el efecto de una combinación de dos fármacos en HAP fuera de un entorno experimental, volvió a observar un efecto positivo al añadir sildenafil en un grupo de 14 pacientes que evolucionaron desfavorablemente a pesar de estar tratados con iloprost, encontrándose 9 en CF-OMS IV y 5 en CF-OMS III. Tan solo un paciente se mantuvo en CF-OMS IV tras la adición de sildenafil, la distancia media caminada mejoró en más de 100 m y la hemodinámica mejoró globalmente ¹³⁵. Un último estudio retrospectivo y observacional del mismo grupo recientemente publicado valora el efecto de esta combinación independientemente de cómo haya sido instaurada. En 61 casos se añadió sildenafil a iloprost, en 63 casos se añadió iloprost a sildenafil, y en 24 casos se iniciaron al mismo tiempo. El 31% de los 148 pacientes reclutados se encontraba en CF-OMS IV. El estudio describe resultados globales favorables independientemente de la estrategia utilizada aunque la mejor supervivencia fue observada en el grupo de pacientes que empieza siendo tratado con iloprost y al que posteriormente se añade sildenafil por empeoramiento ¹³⁵.

La combinación treprostinil subcutáneo – sildenafil ha sido estudiada en un único estudio abierto sobre 9 pacientes, ninguno en CF-OMS IV, bajo tratamiento con treprostinil durante al menos 6 meses a los que se añadía sildenafil. La evaluación de la respuesta 12 semanas después del inicio de sildenafil, observó una mejoría de las escalas de disnea así como del objetivo principal que fue la duración de la caminata en cinta rodante en un 41% ¹³⁶.

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

La combinación bosentan – iloprost se evaluó en el estudio STEP, sobre 67 pacientes que se encontraban bajo tratamiento estable con bosentan y a los que se randomizó a recibir iloprost inhalado o placebo. El 94% de los pacientes estaba en CF-OMS III al inicio del estudio, siendo anecdótica la presencia de pacientes en CF-OMS IV. Iloprost provocó una mejoría en la distancia caminada en el TM6m y de la CF-OMS junto a un descenso de la RVP y un retraso en la aparición del empeoramiento clínico, exhibiendo un buen perfil de tolerancia y seguridad ¹³⁷. Por el contrario, el estudio COMBI, publicado a la vez del anterior y con un diseño similar, se detuvo durante el reclutamiento cuando llevaban 40 pacientes (todos en CF-OMS III), al estimarse una baja probabilidad de alcanzar el objetivo primario debido a la ausencia de efectos positivos en el grupo de tratamiento ¹³⁸.

Tan solo dos trabajos han estudiado los efectos del tratamiento combinado que incluya análogos de prostaciclina a más largo plazo. El primero fue una extensión del ensayo TRIUMPH de treprostinil inhalado en la que se siguió a 206 pacientes durante 24 meses, los cuales recibían previamente tratamiento con bosentan (69%) o sildenafilo (31%) y a los que se añadió treprostinil inhalado. Tan solo el 3% de los pacientes estaba en CF-OMS IV, mientras que el 86% estaba en CF-OMS III, y la distancia media en el TM6m para todo el grupo era de 349±81 m. Se observó una mejoría clínica sostenida a lo largo del seguimiento, y una supervivencia que superó el 90% al final del mismo ¹³⁹.

Un metaanálisis de estudios randomizados y controlados encontró que en comparación con la monoterapia, el tratamiento combinado retrasa efectivamente el deterioro clínico, mejora la capacidad de esfuerzo y mejora la situación hemodinámica, aunque no observó diferencias significativas en supervivencia ¹⁴⁰. Por último, el reciente estudio de Sitbon, ya discutido, evalúa la efectividad de tratamiento combinado de inicio con 3 fármacos (bosentan, sildenafilo y epoprostenol) en pacientes graves. Sobre 19 pacientes adultos diagnosticada en CF-OMS III/IV y con afectación hemodinámica grave se observó una mejoría de la capacidad de esfuerzo medida por TM6m y por CF-OMS y una mejoría hemodinámica 4 meses después de iniciar el tratamiento, que se mantuvo durante los 3 años de seguimiento, periodo durante el que ningún paciente falleció ¹¹².

1.6.2. Necesidad de estudios

La literatura científica sobre HAP es relativamente joven, y principalmente se ha desarrollado en los últimos 25 años. A pesar de que el reciente gran interés en este campo ha generado un importante cuerpo de conocimiento, aún existen amplias lagunas entre las que destacan las referidas a la determinación del pronóstico así como a la optimización de las estrategias terapéuticas. Esto nos hace plantearnos qué estudios sería oportuno desarrollar, siempre teniendo en cuenta la dificultad para reclutar pacientes para estudios prospectivos que nos obliga a confiar en los registros de pacientes como fuente de datos para conocer el comportamiento real de la enfermedad en la práctica clínica habitual. Centrándonos en el tratamiento de la HAP, actualmente aún se desconoce cuál es el mejor fármaco de inicio y en numerosas ocasiones la decisión de qué fármaco utilizar no se sustenta en evidencia alguna y es poco menos que aleatoria. Un metaanálisis recientemente publicado que ha comparado la efectividad de bosentan, ambrisentan, sildenafil y tadalafil, no ha demostrado diferencias relevantes entre los distintos fármacos orales en monoterapia, aunque se aprecia una ligera superioridad de bosentan y sildenafil en cuanto a la mejoría de la CF-OMS ¹⁴¹. Un metaanálisis posterior, que comparó la efectividad de todas las terapias orales estudiadas (bosentan, ambrisentan, macitentan, sildenafil, tadalafil, vardenafil, riociguat, selexipag, treprostínil y beraprost) incluyó 17 ensayos clínicos randomizados (4465 pacientes) que contenían 10 comparaciones indirectas entre los fármacos descritos ¹⁴². No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos fármacos en cuanto a su efectividad, determinada por el empeoramiento clínico observado, y definido por: muerte, TP, comunicación interauricular, hospitalización por empeoramiento de la HAP, o empeoramiento de la CF-OMS. A tenor de estos resultados, sería interesante contar con estudios que compararan de forma directa la efectividad de las distintas medicaciones disponibles.

Ante la realidad de que nos enfrentamos a una enfermedad mortal para la que aún no tenemos tratamiento curativo, otro campo a estudiar es el de estrategias de tratamiento con múltiples fármacos desde el inicio en pacientes no graves, sin esperar a que la enfermedad empeore para combinar medicamentos, con el fin de evaluar una posible

mejoría del pronóstico a largo plazo asociada al tratamiento intensivo precoz de la enfermedad. La terapia combinada oral de inicio ha sido avalada por los resultados del estudio AMBITION, ya comentado, en el que un 30% de los 500 participantes se encontraba en CF-OMS II al ser reclutados¹¹¹. Este resultado nos debería estimular a emprender nuevos estudios centrados en pacientes no graves, en los que probar distintas combinaciones de fármacos que, cubriendo todas las vías patogénicas tratables, demostraran una mejoría pronóstica.

El papel del TP en el esquema terapéutico de la HAP, si bien ha cobrado protagonismo en los consensos más recientes, sigue sin estar claramente definido¹. Los tres factores a tener en cuenta para decidir las opciones de trasplante de un paciente son: el pronóstico de la HAP, determinado principalmente por la CF-OMS, la situación hemodinámica y la respuesta al tratamiento; la elegibilidad del paciente y sus preferencias de tratamiento. No existen estudios que describan la utilización del TP en la HAP, ni la calidad de las derivaciones. Aunque no hay posibilidades reales de hacer estudios randomizados en este campo, cualquier nuevo trabajo orientado a conocer mejor la ventana terapéutica del TP en la HAP, así como los resultados del mismo en esta indicación, será relevante.

1.6.3. Derivación de los pacientes a centros de trasplante e inclusión en lista de espera. Coordinación entre centros. Preferencias de los pacientes.

La remisión del paciente a un centro trasplantador, y su posterior inclusión en lista de espera son dos procesos distintos que no siempre se solapan, aunque sí se acepta que aquellos pacientes con patologías tributarias de trasplante, entre las que se encuentra la HAP, deberían ser remitidos precozmente para que el centro trasplantador les conozca y establezca una estrategia de TP que optimice las opciones del paciente de llegar al mismo en el momento de la enfermedad adecuado. Para ello, la comunicación con el centro de referencia de TP debe ser ágil y fluida dado que la dificultad para determinar con precisión el estado de gravedad del paciente, y el abrupto curso que con frecuencia presenta la HAP en sus fases finales, nos obligan a anticiparnos y establecer una estrategia electiva de TP para cada paciente.

El médico remitente debe saber que cuando envía al paciente a una unidad de trasplante se inicia un proceso complejo que requiere tiempo para conocer al paciente, evaluar su situación de salud global, la gravedad de la patología respiratoria, y decidir si es apto para recibir un TP. Es necesaria una primera visita en la unidad de TP para conocer al paciente, que éste entre en contacto con la unidad y se le pueda explicar de forma preliminar en qué consiste el TP. Si el paciente no presenta contraindicaciones evidentes y acepta, se inicia la evaluación de trasplante, un exhaustivo estudio de salud global que confirmará la ausencia de comorbilidades significativas que puedan suponer una limitación para el TP, y nos permitirá establecer la gravedad de la patología respiratoria, así como calcular el LAS y conocer la posición del paciente en la lista de espera si eventualmente fuera incluido en la misma. Durante dicha evaluación el paciente es informado de los pormenores del TP. Una vez finalizada, si no se objetivan contraindicaciones y el nivel de gravedad del paciente o su enfermedad de base así lo indican, se propone al paciente firmar el consentimiento para entrar definitivamente en lista de espera. Se debe aclarar que tanto la decisión de evaluar al paciente como la de incluirlo en lista de espera se toma siempre en el Comité multidisciplinar de trasplante pulmonar, tras ser consensuadas por todos los profesionales involucrados.

En el caso particular de la HAP y ante la eventual posibilidad de que el paciente no responda satisfactoriamente al tratamiento, se recomienda que este sea evaluado para TP en el momento en el que se instaura el tratamiento considerado máximo para cada caso, así como en casos rápidamente progresivos hacia CF-OMS avanzadas. En el caso de que la respuesta a dicho tratamiento no fuera satisfactoria el paciente debería entrar en la lista de espera ^{1;120}.

1.6.4. Gestión de la lista de espera. LAS. Urgencia nacional. Conceptos de equidad y transparencia. Técnicas invasivas de puente al trasplante.

La posición del paciente en la lista de espera desde el momento en que es incluido se determina por su puntuación en el LAS, como ya se ha discutido ¹¹⁸. Se calcula combinando marcadores que definen la expectativa de supervivencia a un año si se mantuviera al paciente en lista de espera sin ser trasplantado, con marcadores pronósticos de supervivencia en el primer año tras el TP.

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

De esto resulta un valor numérico entre 0 y 100, que refleja la gravedad del paciente y estima la probabilidad que éste tiene de beneficiarse del TP. Se acepta que la ordenación de la lista de espera por la puntuación obtenida en el LAS es el método más transparente y justo de asignación de órganos en el TP ya que aquellos pacientes con mayor puntuación son los que más beneficio obtendrán de trasplantarse ¹⁴³. Un estudio reciente ha revisado el impacto del LAS en el TP en los EEUU desde su implementación en 2005. Para ello se analizó los datos de la lista de espera de los 5 años previos a la aparición del LAS y se compararon con los datos correspondientes a los 6 años posteriores a la aparición del mismo. Se concluye que el LAS propició un descenso de las muertes en lista de espera del 40% –que bajaron de 500 por año en la era pre-LAS a 300 por año tras su aplicación–, un aumento del número total de trasplantes de un 20% y un cambio en la distribución por diagnóstico de los órganos que favoreció el trasplante de pacientes con mayor riesgo de fallecer en la lista de espera, esto es, los de los pacientes afectados de patología intersticial fibrótica cuya mortalidad en lista de espera mejoró a la vez que su indicación de TP relativa en comparación con el resto de etiologías subió desde la activación del LAS ¹⁴⁴.

Aunque este cambio de gestión de la lista de espera ha propiciado un descenso de la mortalidad en la misma, sigue habiendo una proporción destacable de pacientes que empeoran hasta una situación crítica e inestable mientras esperan el TP. Esta realidad nos obliga a poner en práctica estrategias de priorización en lista de espera así como de soporte vital para aumentar las posibilidades de que pacientes seleccionados accedan al TP.

En cuanto a la priorización nacional de pacientes en lista de espera, la Organización Nacional de Trasplantes estipula en sus Criterios de Distribución de 2016 que, en el caso de los adultos, accederán a la misma aquellos pacientes en situación de riesgo vital, sin entrar en más detalles. En la práctica, el criterio para incluir a un paciente en urgencia nacional varía sensiblemente entre centros. En nuestro centro se requiere que el paciente tenga un LAS >50, que se encuentre en situación de riesgo vital, y que sea un paciente con claras expectativas de beneficiarse del trasplante.

En España la donación y el trasplante están regulados por la Ley de Trasplantes, que garantiza dos aspectos fundamentales: el altruismo de la donación por el que nadie puede donar ni recibir un trasplante con otras intenciones o medios que no sea la solidaridad altruista; y la equidad en el acceso al trasplante, que indica que todos tenemos el mismo derecho y las mismas posibilidades de recibir un trasplante, independientemente de nuestro lugar de residencia o de cualquier otra coyuntura personal. La red nacional de coordinación y trasplantes es la responsable de hacer que estos preceptos se cumplan. Los principios de igualdad y equidad se cumplen en base a aspectos territoriales y aspectos clínicos. Los criterios territoriales permiten que los órganos generados en una determinada área o zona, puedan trasplantarse en esa misma zona, para garantizar el mínimo tiempo de isquemia del órgano posible. Los criterios clínicos valoran la compatibilidad donante/receptor y la gravedad del paciente. La urgencia nacional, arriba definida, es un criterio clínico de excepción que está por encima de los criterios territoriales y que otorga prioridad absoluta en todo el territorio nacional. En ausencia de urgencia nacional, los órganos se asignan respetando los criterios territoriales, y dentro de cada centro es el equipo de trasplante el que decide qué paciente de su lista de espera es el más indicado para recibir el órgano, siguiendo los criterios clínicos: compatibilidad del grupo sanguíneo, características antropométricas, necesidad de trasplante uni o bilateral, la gravedad del paciente, etc.

Estos pacientes, con frecuencia se pueden beneficiar de los procedimientos de soporte cardiorrespiratorio como puente al TP, entre los que se encuentran los distintos métodos de oxigenación extracorpórea ¹⁴⁵.

Puesto que los pacientes con HAP fallecen por fracaso del VD, los esfuerzos para mantenerlos con vida en espera del TP deben ir encaminados a mantener la función del mismo. El soporte ventilatorio invasivo en la HAP se acompaña de una importante mortalidad desencadenada por un descenso de la precarga motivado por el aumento de presiones intratorácicas; además no siempre es efectivo a la hora de ofrecer una ventilación y oxigenación adecuadas, e implica someter al paciente a una situación de sedación y miorelajación que

1 ■ ■ INTRODUCCIÓN

provoca un deterioro físico inevitable que empeorará los resultados de la cirugía. El reporte de la ISHLT identifica una razón de riesgo de 1,32 asociada al uso de ventilación invasiva como puente al trasplante en su último reporte del registro internacional ¹²². Por todo ello se recomienda evitar la intubación de los pacientes críticos con HAP. Por el contrario, la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se presenta como la opción de soporte vital idónea en la HAP grave con claudicación de VD de pacientes que se vayan a colocar en urgencia nacional. Simplificando, la ECMO se compone de una membrana oxigenadora, una bomba, y un circuito de circulación extracorpórea que evita la circulación pulmonar con el consiguiente alivio para el VD ¹⁴⁶. Existen diferentes modalidades según cómo se configure el circuito: veno-arterial, veno-venoso o combinado ¹⁴⁷. En la HAP se suele utilizar la modalidad veno-arterial, que salva la circulación pulmonar al extraer la sangre del territorio venoso sistémico y devolverla en el arterial sistémico. Esta modalidad evita por completo la circulación pulmonar por lo que descarga al ventrículo derecho, obteniendo un evidente beneficio en pacientes con HAP.

En los pacientes con HAP grave e inestable, las ventajas teóricas de la ECMO son múltiples y relevantes: ofrecerá un soporte vital que aumentará la ventana terapéutica y permitirá que el paciente llegue al trasplante en condiciones de oxigenación y hemodinámicas óptimas, y con un VD descargado de la elevada postcarga que recibe del territorio vascular pulmonar; permitirá hacer una ventilación mecánica más protectora e incluso, en algunos casos de centros con amplia experiencia, permitirá evitar la ventilación mecánica y mantener al paciente vigil y con opciones de rehabilitación motora; facilitará el traslado del paciente al centro de referencia, y servirá de soporte durante la intervención. En el postoperatorio protegerá al pulmón tanto en lo hemodinámico al controlar el edema de reperfusión, como al evitar la ventilación mecánica agresiva y facilitar el proceso de extubación. A pesar de los teóricos evidentes beneficios que la ECMO puede aportar en el manejo perioperatorio del paciente con HAP que se inestabiliza en lista de espera, lo cierto es que la experiencia en esta indicación en adultos es escasa; los estudios prospectivos randomizados son inexistentes y tan solo contamos con series de un solo centro publicadas ^{145;148;149}.

También contamos con datos provenientes de revisiones retrospectivas de bases de datos, que valoran pacientes con cualquier patología, no solo HAP, y entre las que destaca la de la base de datos de la *United Network of Organ Sharing* (UNOS) norteamericana en la que de los 15934 pacientes registrados entre 1987 y 2007 tan solo 51 (0,32%) fueron mantenidos con ECMO hasta el TP, con resultados de supervivencia de 72% en el primer mes y 50% en el primer año, que resultaron ser peores a los mantenidos con ventilación mecánica convencional ¹⁵⁰. Posteriormente se ha realizado un segundo análisis de la misma base de datos, incluyendo a los pacientes trasplantados entre 2000 y 2013, época que cuenta con 198 (1,1%) pacientes mantenidos con ECMO de un total de 17556 incluidos. Se aprecia pues un leve incremento en el uso de esta técnica, cuyo uso sigue siendo excepcional. El estudio concluye que, aunque globalmente los pacientes tratados con ECMO tienen peor supervivencia, este resultado se corrige al separar por grupos de edad a la población, y que los menores de 40 años presentan una supervivencia tras el TP similar a los no mantenidos con ECMO ¹⁵¹. La interpretación de los resultados de estos estudios es complicada, principalmente porque incluyen pacientes de distintas épocas, con distintas patologías de base, que en muchas ocasiones están también bajo ventilación mecánica invasiva y en los que las tomas de decisiones han podido ser muy diferentes. Así pues, en la compleja decisión de iniciar ECMO como puente al TP en un paciente es necesario tener en cuenta sus características generales, la enfermedad de base, su situación clínica en dicho momento así como sus opciones de mejoría sin recurrir al TP. Se debe combinar esta información con las opciones que tiene el paciente de recibir un TP, y de que dicha intervención sea exitosa en términos de supervivencia posterior ¹⁴⁵ (**Figura 2**). En conclusión la ECMO es una técnica de soporte vital que amplía las opciones de recibir un TP con resultados de supervivencia equiparables a los del resto de pacientes en casos muy seleccionados de centros experimentados.

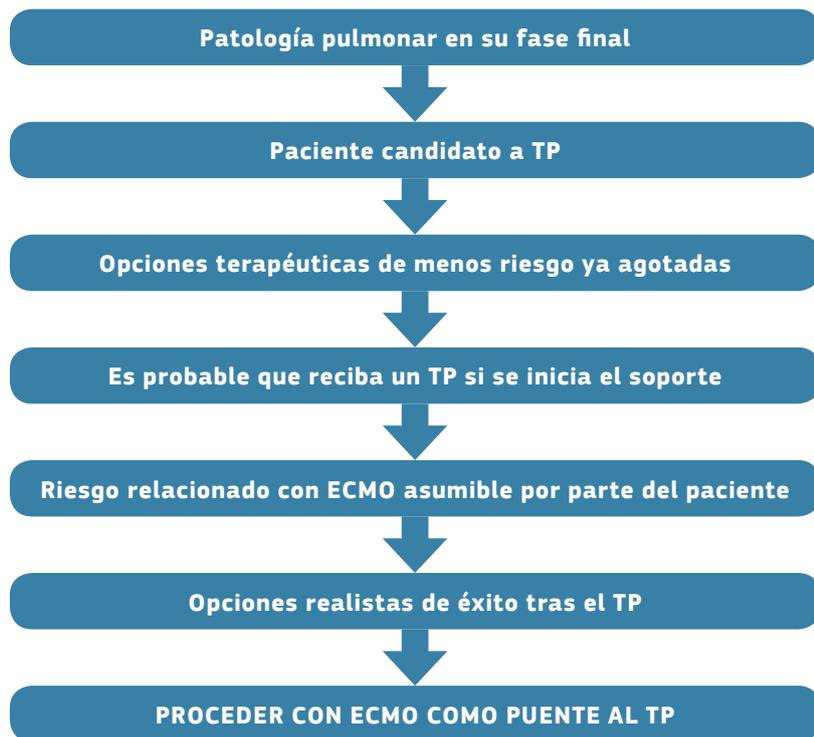


Figura 2: Algoritmo para establecer la indicación de ECMO como puente al trasplante pulmonar





JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

A partir de la evidencia descrita, las estrategias terapéuticas en la HAP grave no están bien definidas. La HAP es una enfermedad rara y con mal pronóstico, en la que con frecuencia es difícil establecer la situación de gravedad real del paciente, así como estimar su pronóstico individual. Los pacientes graves no están bien representados en la literatura, pues su presencia ha sido marginal en la gran mayoría de los estudios sobre terapias de la HAP; esto, unido a que dichos pacientes con frecuencia son difíciles de identificar, explica la ausencia de evidencia sobre cuál es la mejor estrategia de tratamiento en los pacientes con HAP grave.

Los trabajos que componen esta tesis doctoral tienen como punto común el estudio del paciente con HAP grave, y se proponen contribuir al mismo a través del análisis de tres aspectos de la enfermedad en este tipo de pacientes. En primer lugar el pronóstico de la HAP, que incluso en los pacientes más graves es incierto y depende de múltiples factores. En segundo lugar el tratamiento de la HAP grave, aún no bien definido, y para el que podrían existir alternativa de tratamiento de efectividad equiparable que la recomendación general de tratar a estos pacientes con epoprostenol endovenoso y que se adapten mejor al perfil de algunos pacientes. Por último el TP, la mejor opción terapéutica en pacientes con HAP grave con mala respuesta al tratamiento médico o que expresen su preferencia por esta opción, pero cuyo uso en esta indicación no ha sido específicamente analizado. A la luz de lo expuesto, el objetivo global de la presente tesis doctoral es profundizar en el conocimiento de las estrategias terapéuticas existentes en la HAP grave.

2.2. OBJETIVOS

1. Estudiar los factores de riesgo de mortalidad en una población de pacientes con HAP tratada en un centro de referencia.
2. Valorar la efectividad del tratamiento con iloprost inhalado y sildenafil oral, en pacientes afectados de HAP grave.
3. Describir los resultados del trasplante pulmonar en una población de pacientes con HAP grave pertenecientes a un centro de referencia.
4. Valorar el impacto del trasplante pulmonar en el tratamiento de la HAP en una cohorte nacional.





PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

3.1. PRIMER ESTUDIO: VALOR PRONÓSTICO DE LA RESPUESTA INICIAL AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HAP

3.1.1. Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a los pacientes diagnosticados de HAP e HPTEC no operable en nuestra Unidad entre abril de 1995 y diciembre de 2009, que contaran con un periodo mínimo de 6 meses de seguimiento. Del grupo de pacientes con HAP se seleccionó a aquellos con formas idiopática y asociada a enfermedad del tejido conectivo por ser las etiologías más prevalentes en nuestra cohorte. Para el análisis de supervivencia se tomó como fecha del diagnóstico la de la realización del CCD. Para poder valorar la respuesta inicial a tratamiento vasodilatador pulmonar, se seleccionó a los pacientes que lo habían iniciado en nuestra Unidad.

Se diseñó un modelo de análisis de riesgos proporcionales de Cox orientado a determinar la capacidad predictiva de mortalidad de diversos factores de riesgo relacionados con la HAP. El modelo se aplica en cuatro bloques consecutivos que tratan de reproducir la historia real de la enfermedad desde que el paciente consulta por primera vez, es evaluado funcional y hemodinámicamente, inicia tratamiento específico y por último se evalúa la respuesta a dicho tratamiento.

En el primer bloque del análisis se decidió incluir la edad y la etiología de la HP como variables clínicas. El segundo bloque añadía la situación funcional basal determinada por la distancia caminada en el TM6m, el tercer bloque la situación hemodinámica basal determinada por el IC obtenido en el CCD diagnóstico, y el cuarto bloque aportaba información sobre la respuesta al tratamiento iniciado definida por la mejoría de la distancia caminada en el TM6m realizado de 6 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento específico de HAP. Se definió, a efectos del estudio, como respuesta positiva al tratamiento cualquier mejoría de la distancia caminada entre la 6mWT basal y la del primer control tras el inicio del primer tratamiento.

Las variables edad, distancia caminada e IC fueron categorizadas en dos grupos, utilizando como puntos de corte las medianas de los resultados obtenidos, siendo éstas una edad de

3 ■ ■ PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

50 años, una distancia de 288 metros y un IC de 2 l/min/m². La variable etiología se categorizó en 3 grupos (HAP idiopática, HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo e HPTEC). Se estableció la HAP idiopática como grupo de referencia. Los datos descriptivos se presentan como media y/o desviación estándar, y se indica el rango cuando aporta información. Para el cálculo de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier, y un modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales para analizar los factores de riesgo de mortalidad. El riesgo relativo se expresa con un intervalo de confianza del 95%. Se estableció una significación estadística para valores de $p < 0,05$ en todos los tests realizados. Para el estudio de los datos se ha utilizado la base de datos Excel (Microsoft Office 2007) y el programa SPSS 17.0. El análisis de los datos se realizó con SPSS, 17.0.

3.1.2. Resultados

En el periodo establecido, 85 pacientes [69 (81%) mujeres, edad media al inicio de los síntomas 52 (18-82) años] cumplieron los requisitos para ser incluidos en el estudio. Las características basales así como la situación funcional y hemodinámica del grupo general y de los pacientes agrupados por etiologías de la HP se describen en la **Tabla 9**.

El tratamiento vasodilatador pulmonar específico se inició durante el periodo del estudio en 65 (77%) pacientes incidentes y en 20 (33%) prevalentes que habían sido diagnosticados antes de 2002, fecha en la que se aprobó el primer fármaco específico para HAP. Setenta y seis pacientes fueron tratados inicialmente con un solo fármaco: 44 (52%) con un antagonista del receptor de la endotelina, 17 (20%) con un IPDE-5, 6 (7%) con epoprostenol, 2 con iloprost inhalado y 1 con treprostínil subcutáneo. Seis (7%) pacientes presentaron un test de vasorreactividad aguda positivo por lo que recibieron inicialmente antagonistas de los canales de calcio. En 9 casos, la enfermedad debutó en una situación de gravedad tal, que hizo que fueran tratados desde el inicio con iloprost asociado a sildenafil o bosentan.

		Todos (n = 85)	HAPI (n = 50)	HAP-ETC (n = 18)	HPTEC (n = 17)
Sexo ♀ (%)		81	72	100	82
Edad en el diagnóstico (años)		51,4 (r: 18-82)	46,8 (r: 18-82)	55,6 (r: 18-78)	60,6 (r: 27-81)
Tiempo inicio síntomas-diagnóstico (meses)		20 ± 27	22 ± 32	15,3 ± 10	23 ± 24
IMC (Kg/cm²)		26,5 ± 5,9	26,5 ± 6	23,8 ± 4,2	29 ± 4,3
CF-OMS	I (%)	2	4	0	0
	II (%)	11	8	17	12
	III (%)	76	72	78	82
	IV (%)	11	16	5	6
Función pulmonar	FVC (%)	75 ± 20	80 ± 19	72 ± 19	63 ± 16
	FEV1 (%)	79 ± 19	83 ± 18	78 ± 20	71 ± 16
	DLCO (%)	59 ± 21	61 ± 22	48 ± 13	65 ± 18
TM6m basal (m)		273 ± 117	291 ± 127	247 ± 102	247 ± 91
Ecocardiografía	PAPs (mmHg)	81 (r: 46-136)	82 (r: 53-136)	75 (r: 52-128)	83 (r: 46-113)
	PAPm (mmHg)	49 ± 15 (r: 28-91)	52 ± 16,6 (r: 29-91)	43 ± 9,8 (r: 28-64)	52 ± 13,8 (r: 30-78)
Cateterismo	GC (l/min)	3,6 ± 1,2 (r: 2,1-8,3)	3,7 ± 1,2 (r: 2,1-7)	3,8 ± 1,5 (r: 2,2-8,3)	3,2 ± 0,9 (r: 2,3-5,2)
	IC (l/min*m²)	2,2 ± 0,7 (r: 1,3-4,6)	2,2 ± 0,6 (r: 1,3-3,9)	2,5 ± 0,9 (r: 1,6-4,6)	2 ± 0,3 (r: 1,6-2,6)
	RVP (UW)	13,5 ± 5,3 (r: 5-38)	14,2 ± 6 (r: 5-38)	12 ± 3,5 (r: 6-19)	12,9 ± 4,7 (r: 8-25)

Tabla 9: Información basal

HAPI: Hipertensión arterial pulmonar idiopática; **HAP-ETC:** Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo; **IMC:** Índice de masa corporal; **FVC:** Capacidad vital forzada;

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo;

Al cierre del estudio 22 (26%) pacientes habían abandonado el seguimiento por las siguientes razones: 2 recibieron un TP, 3 se perdieron y 17 (20%) fallecieron. La duración media del seguimiento fue 45,8 meses, con una mediana de 37,5 meses. La supervivencia actuarial se muestra en la *figura 3*.

3 ■ ■ PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

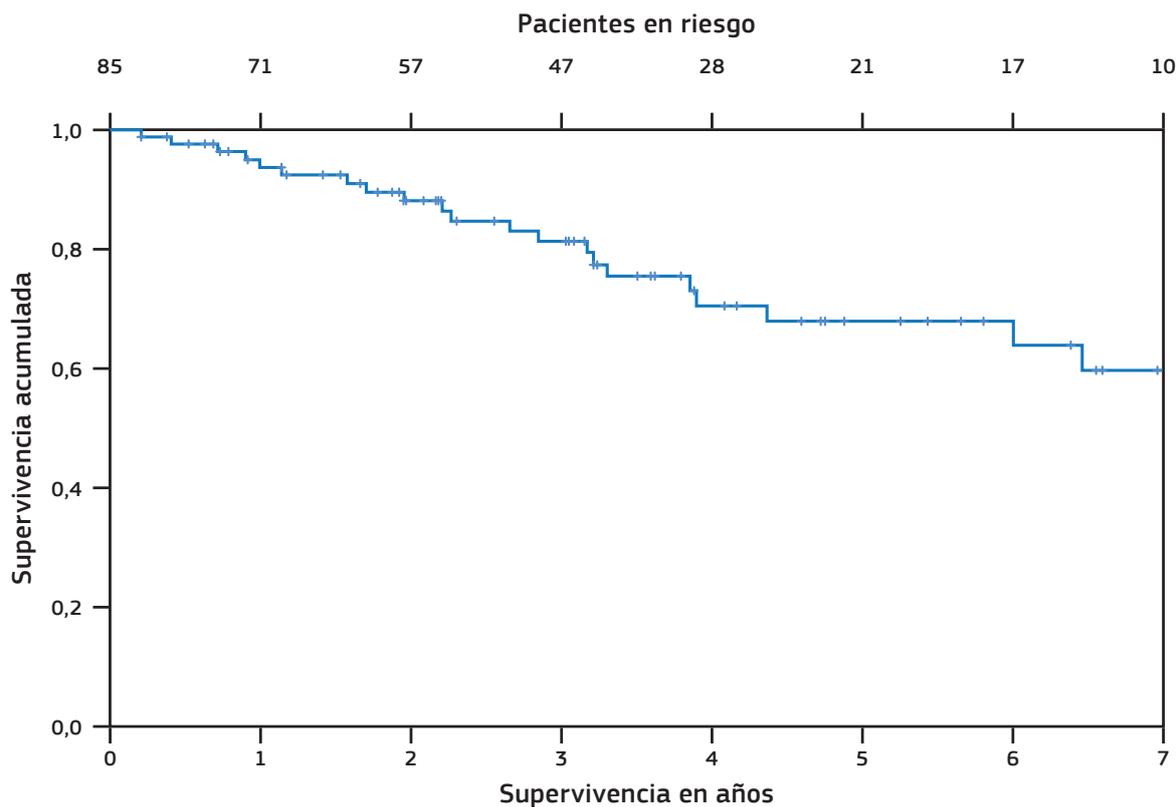


Figura 3: Supervivencia de un grupo de 85 pacientes (68 HAP y 17 HPTEC)

El análisis de factores de riesgo de mortalidad se presenta en la **tabla 10**. En el estudio univariable ninguno de los elementos del primer bloque demostró condicionar la mortalidad. Así, los pacientes más jóvenes no expresaron un menor riesgo de mortalidad [RR, 0,738 (IC 95%: 0,316 – 1,724); $p = 0,482$], y no hubo diferencias significativas en la supervivencia en relación con la etiología; los pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo tuvieron un RR: 2,329 (IC 95%: 0,838 – 6,473), $p = 0,105$ y aquellos con HPTEC un RR: 1,168 (IC 95%: 0,375 – 3,644), $p = 0,789$, ambos en relación con la mortalidad expresada por los pacientes afectados de HAP idiopática. El análisis univariable del segundo bloque tampoco evidenció diferencias en mortalidad en relación con la distancia caminada en el TM6m. Aquellos pacientes que caminaban por debajo de la mediana tuvieron un RR: 1,708 (IC 95%: 0,736 – 3,967); $p = 0,213$. El tercer bloque, que aporta información sobre la situación hemodinámica a través del estudio del IC, un robusto determinante pronóstico de esta enfermedad, no evidenció un riesgo de mortalidad aumentado para el grupo de pacientes con un IC inferior a 2 l/min/m^2 [RR: 2,207 (IC 95%: 0,924 – 5,273); $p = 0,075$]. El último bloque mostró como aquellos pacientes que no experimentaron una mejoría en el TM6m tras el

inicio del tratamiento tenían un riesgo de mortalidad mucho mayor que los que si mejoraron su capacidad de esfuerzo [RR: 3,438 (IC 95%: 1,439 – 8,214); p = 0,005].

	Valor de corte (mediana)	n	Muerte - trasplante	Probabilidad acumulada de supervivencia (Kaplan-Meier)								Log Rank Breslow (p)	HR cruzada Razón de tasas brutas de mortalidad (IC 95%)	HR cruzada Razón de tasas ajustadas de mortalidad (IC 95%)
				2 años		4 años		6 años		8 años				
				%	EE	%	EE	%	EE	%	EE			
Edad(años)	>50	42	11	88,1	0,057	71,4	0,089	65,5	0,099	40,9	0,153	LR: 0,481 B: 0,869	1	1
	<50	43	11	87,6	0,052	69,5	0,084	69,5	0,084	69,5	0,084		0,738 (0,316-1,724) p 0,482	0,744 (0,26-2,133) p 0,582
Etiología	HAPI	50	12	91,1	0,043	72,1	0,078	72,1	0,078	66,5	0,089	LR: 0,243 B: 0,26	1	1
	ETC	18	6	75,5	0,107	67,1	0,124	44,7	0,2	-	-		2,329 (0,838-6,473) p 0,105	3,145 (0,995-9,946) p 0,051
	HPTEC	17	4	93,8	0,061	74,6	0,132	74,6	0,132	49,7	0,221		1,168 (0,375-3,644) p 0,789	0,654 (0,179-2,387) p 0,521
TM6m (m)	>288	42	12	92,4	0,042	76,5	0,082	71,4	0,091	63,4	0,11	LR: 0,207 B: 0,063	1	1
	<288	43	10	83,3	0,063	62,7	0,093	54,9	0,11	54,9	0,11		1,708 (0,736-3,967) p 0,213	1,173 (0,599-4,895) p 0,315
IC (l/min/m²)	>2	42	12	90,2	0,046	80,8	0,067	76,3	0,077	69,4	0,096	LR: 0,068 B: 0,097	1	1
	<2	43	10	86	0,059	55,6	0,109	55,6	0,109	44,5	0,132		2,207 (0,924-5,273) p 0,075	2,295 (0,793-6,642) p 0,125
Mejoría del TM6m tras inicio de tratamiento específico	Sí	51	8	97,9	0,021	78,8	0,073	78,8	0,073	78,8	0,073	LR: 0,003 B: 0,003	1	1
	No	34	14	72,1	0,085	57	0,104	49,9	0,113	29,9	0,129		3,438 (1,439-8,214) p 0,005	4,832 (1,888-12,364) p 0,001

Tabla 10: Modelo multivariable de regresión de Cox de riesgos proporcionales

EE: Error estándar; *ETC:* Enfermedad del tejido conectivo; *HR:* Hazard ratio; *HAPI:* HAP idiopática.

El análisis multivariable de mortalidad, entre las variables del primer bloque, no mostró diferencias de riesgo entre los grupos de edad: el grupo de menos edad presenta un RR: 0,744 (IC 95%: 0,26-2,133), p 0,582, y por etiologías la enfermedad del tejido conectivo tiene un RR: 3,145 (IC 95%: 0,995-9,946), p 0,051 y la HPTEC un RR: 0,654 (IC 95%: 0,179-2,387), p 0,521 respecto a la HAP idiopática. El TM6m basal tampoco mostró capacidad pronóstica en el modelo multivariable [RR: 1,173 (IC 95%: 0,599-4,895), p 0,315] al igual que sucedió con el IC [RR: 2,295 (IC 95%: 0,793-6,642), p 0,125]. La variable de respuesta al tratamiento medida por la mejoría de la 6mWT es la única del modelo que mantiene una fuerte capacidad predictiva de mortalidad una vez incluida en el modelo multivariable [RR: 4,832 (IC 95%: 1,888-12,364), p 0,001]. **(Figura 4)**

3 ■ PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

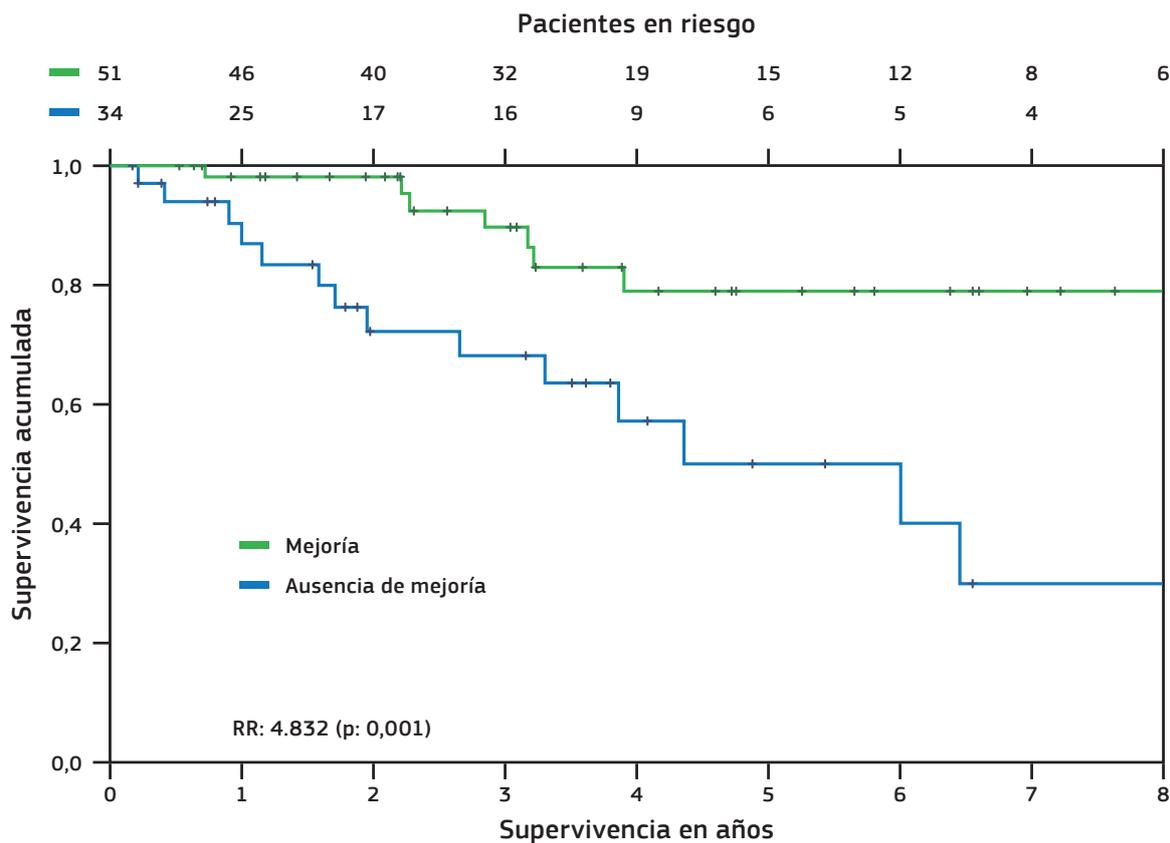


Figura 4: Supervivencia comparada en pacientes con HAP e HPTEC, según su respuesta al tratamiento medida por la mejoría en el TM6m

Entre los 51 (60%) pacientes que mejoraron la distancia caminada en el TM6m tras el inicio del tratamiento, el incremento medio fue de 110 metros desde el resultado basal (259 ± 123 m) hasta el primer seguimiento posterior (369 ± 87 m). El incremento medio en la distancia caminada fue mayor en los pacientes en CF-OMS IV al inicio (199 m) que en los pacientes en CF-OMS III (26 m), pero la distancia total caminada siguió siendo más baja (272 ± 120 m vs. 307 ± 138 m). Los 34 (40%) pacientes que no mejoraron tras el inicio del tratamiento experimentaron un empeoramiento medio de 64m en el TM6m, de 293 ± 106 m basales a 229 ± 149 m en la visita de seguimiento.

En la **figura 5** se muestra el valor de χ^2 para la capacidad predictiva incremental para cada bloque de variables basado en la razón de verosimilitudes. En la visita inicial, en la que sólo disponemos de información clínica, representada aquí por la edad y la etiología existe un grado de incertidumbre muy elevado ($\chi^2 = 2,94$, $p = 0,401$). Éste tan sólo mejora discretamente tanto al añadir información sobre la situación funcional a través del

TM6m ($\chi^2 = 4,648$, $p = 0,325$) como la hemodinámica representada por el IC ($\chi^2 = 7,49$, $p = 0,187$). Es el último bloque del modelo, en el que se introduce información sobre el seguimiento de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, el que consigue incrementar significativamente su capacidad predictiva ($\chi^2 = 20,873$, $p = 0,002$).

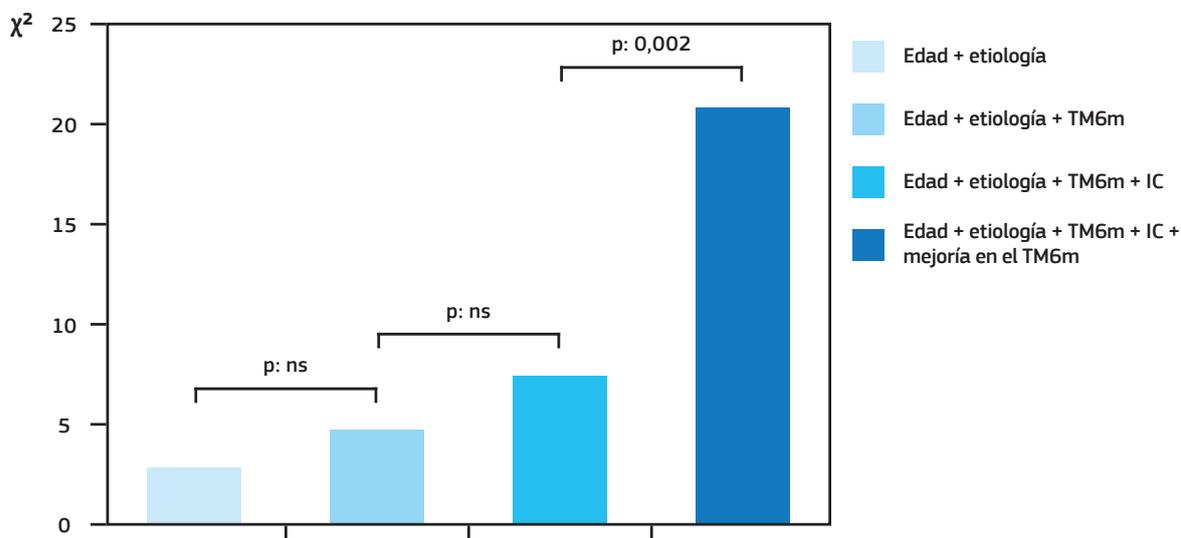


Figura 5: Valor predictivo incremental progresivo del modelo

3.2. SEGUNDO ESTUDIO: ILOPROST INHALADO Y SILDENAFILO ORAL COMO ALTERNATIVA A PROSTANOIDE ENDOVENOSO EN PACIENTES CON HAP GRAVE

3.2.1. Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo sobre la población de pacientes con HAP diagnosticados y controlados en nuestra Unidad entre diciembre de 2002 y junio de 2010, en los que la HAP debutó en una situación de marcada gravedad definida por CF-OMS IV con clínica de insuficiencia cardíaca derecha grave e hipoxia con necesidad de flujos altos de oxigenoterapia; y en los que se indicó tratamiento con la combinación iloprost inhalado más sildenafil oral. En todos los casos había algún motivo que impedía el inicio de tratamiento inmediato con epoprostenol endovenoso. En todos los casos el diagnóstico fue por CCD. La fecha de fin de seguimiento fue febrero de 2011 y las causas de interrupción anticipada del mismo fueron el fallecimiento o el TP. En los pacientes en que, por cualquier motivo, el tratamiento con iloprost y sildenafil se detuvo, el seguimiento se continuó igualmente hasta la muerte, el TP o la fecha de finalización. Cinco de los pacientes iniciaron el tratamiento en otro centro

3 ■ PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

distinto del nuestro, aunque por indicación de nuestra Unidad, debido a que su situación clínica crítica contraindicaba el traslado urgente y justificaba el inicio del tratamiento sin demora. Las dosis de iloprost oscilaron entre 20 y 40 mcg al día y las de sildenafil entre 120 y 180 µg al día. Se realiza una descripción de la evolución clínica de este grupo de pacientes mediante la revisión sistemática de sus historias clínicas. Las variables cuantitativas se calculan media y desviación estándar indicándose el rango y/o la mediana cuando aportan información. Las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentaje.

3.2.2. Resultados

Se obtuvo un grupo de 8 pacientes con una edad media de 47,5 (34-68) años y en el que 7 (87,5%) eran mujeres. La distribución por etiologías fue: 2 HAP idiopáticas, 2 HAP asociada a infección por el VIH, 1 HAPH, 1 HAP asociada a la toma de anorexígenos, 1 HAP asociada a artritis reumatoide y 1 HAP asociada a esclerodermia. Las características individuales de cada paciente se detallan en la **tabla 11**.

	Sexo	Edad	Etiología	Seguimiento (años)	Motivo de detener el tratamiento	Hemodinámica			FVC (%)	FEV1 (%)	DLCO (%)	Iloprost dosis inicial (mcg)	Sildenafil dosis inicial (µg)
						PAPm	GC	IC					
1	M	35	VIH	8,1	MA	55	3	1,9	91	90	85	25	150
2	M	33	Idiopática	2,2	MA	87	2,1	1,4	121	120	37		
3	M*	39	Heredable	6,7	Tos	79	3,2	1,9	82	79	84	15	150
4	H*	39	Anorexígeno	7,5	-	53	11	4,8	66	67	92	15	180
5	M	59	Artritis reumatoide	6,8	-	45	3,7	1,8	81	96	-	10	150
6	M	45	Idiopática	6,3	-	47	3,2	2	73	80	75	40	120
7	M	66	Esclerodermia	2,8	Exitus	50	3,5	2	89	74	-	30	120
8	M	34	VIH	4,4	-	33	3,7	2,1	-	-	-	15	60

Tabla 11: Características individuales de 8 pacientes con HAP en CF-OMS IV y tratados con iloprost inhalado más sildenafil oral de forma simultánea

M: mujer; *H:* hombre; *MA:* Mala adherencia; *FVC:* Capacidad vital forzada; *FEV₁:* Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; ***: Pacientes prevalentes.

En el momento de inicio del tratamiento todos los pacientes se encontraban en clase funcional IV y ninguno era capaz de practicar el TM6m. Tanto por registros externos como por los datos del CCD se trataba de HAP graves. La evolución funcional se muestra en

las **figuras 6 y 7**. La **figura 6** representa el cambio en CF-OMS experimentado por cada paciente durante los primeros 24 meses de seguimiento, y para los 5 supervivientes al final del seguimiento su CF-OMS al final del estudio. La **figura 7** muestra los resultados del TM6m de cada paciente durante el mismo periodo.

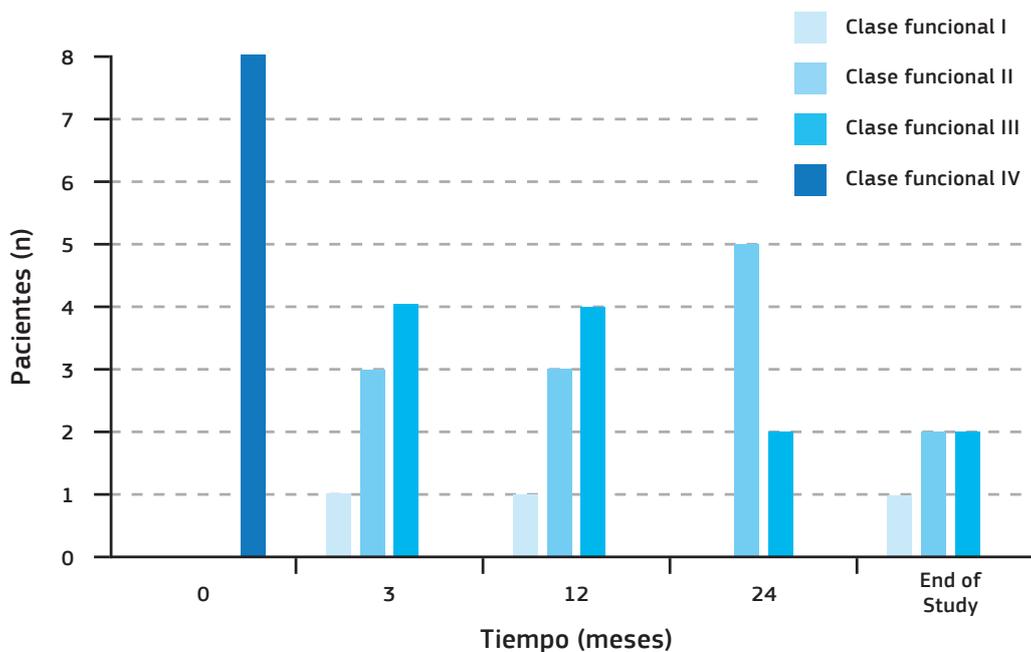


Figura 6: Evolución de la clase funcional durante dos años de seguimiento, y hasta el final del estudio en los 5 supervivientes.

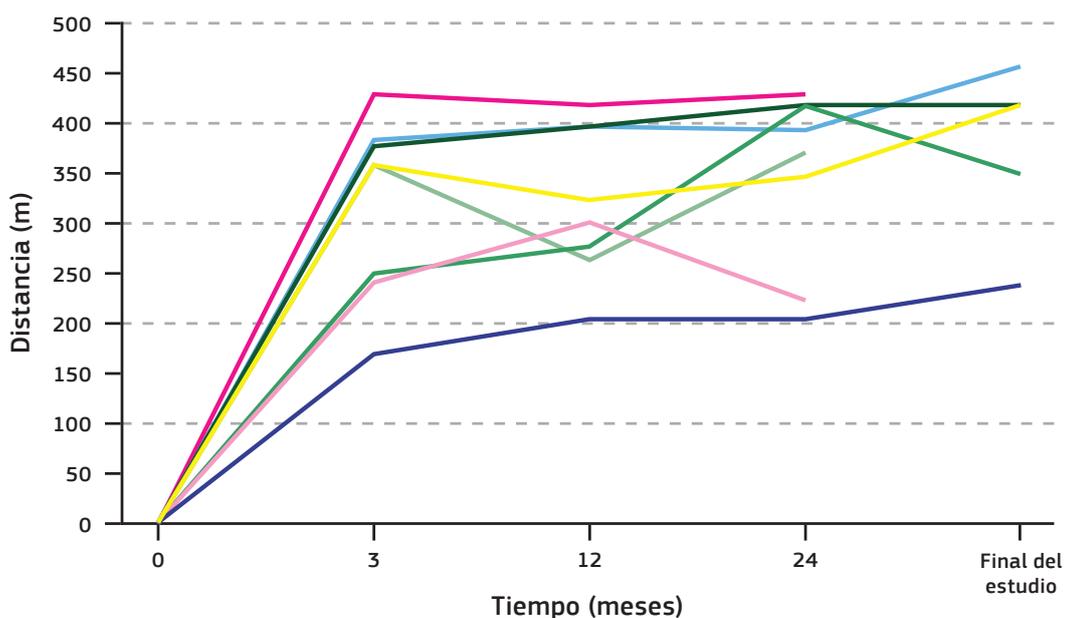


Figura 7: Evolución del TM6m durante dos años de seguimiento, y hasta el final del estudio en los 5 supervivientes

3 ■ ■ PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

En seis (75%) pacientes el tratamiento con iloprost y sildenafil se inició en el momento en que se diagnosticó la enfermedad como primer tratamiento de la misma. Los otros dos pacientes habían sido diagnosticados 6 y 1,8 años antes y ambos seguían tratamiento con bosentan, el cual en un caso se retiró por aparición de edemas significativos y en otro se decidió su sustitución por evolución de la enfermedad.

Todos los pacientes fueron diagnosticados por CCD. En siete de ellos el estudio se realizó durante el episodio de insuficiencia cardiaca. Los valores medios fueron: PAPm: 57 (33-87) mmHg, PAPs: 91 (54-160) mmHg, PAPd: 32 (17-49) mmHg, GC: 3,2 (2,1-3,7) l/min, IC: 1,9 (1,4-2,1) l/min/m², RVP: 24 (14-42) UW. En cinco pacientes se disponía de seguimiento de valores hemodinámicos, un mínimo de 2 años después del inicio del tratamiento. Se objetivó una mejoría del IC en dos pacientes, estabilidad en uno y empeoramiento en otros dos (**Figura 8**).

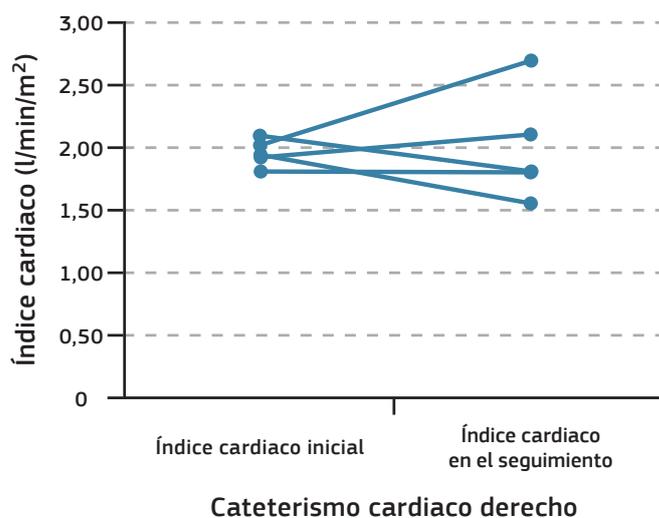


Figura 8: Variaciones en el índice cardiaco de los 5 pacientes con datos de seguimiento de al menos 2 años.

En el momento del cierre del estudio el seguimiento medio desde el inicio del tratamiento fue de 5,9 (2,2-8,6) años y la supervivencia fue del 100%, 75% y 75% a 1, 3 y 5 años respectivamente. Al final del estudio cinco pacientes seguían vivos, con un seguimiento medio de 7,1 (4,8-8,6) años. De estos, cuatro seguían en tratamiento con iloprost y sildenafil, dos en CF-OMS II y dos en CF-OMS III. Dos pacientes habían fallecido, 2,2 y 2,8 años tras el inicio del tratamiento y un paciente había recibido un TP seis años después de iniciar

el tratamiento. De los tres pacientes que abandonaron el tratamiento con iloprost y sildenafil durante el seguimiento, uno lo hizo por intolerancia a iloprost por tos, otro por mal cumplimiento de iloprost y un tercero por cambio a otro fármaco.

El tratamiento con iloprost y sildenafil fue bien tolerado globalmente. Hubo un caso de coroiditis proliferativa con pérdida de agudeza visual que no obligó a parar el tratamiento, y otro de tos persistente invalidante que sí provocó la retirada del tratamiento. No se detectaron otras complicaciones durante todo el seguimiento.

3.3. TERCER ESTUDIO: RESULTADOS DEL TRASPLANTE PULMONAR COMO TRATAMIENTO DE LA HAP

3.3.1. Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo sobre la población de pacientes con HP de nuestra Unidad, diagnosticados desde agosto de 1994 a diciembre de 2004, que recibieron un TP como tratamiento de su enfermedad. Desde esa fecha hasta el cierre del estudio, en diciembre de 2007, no se practicó ningún otro TP por HP en nuestro centro. Todos los pacientes habían sido diagnosticados mediante CCD. Estos pacientes se consideraron candidatos al TP por cumplir los criterios de selección de candidatos vigentes en aquel momento ¹⁶². Todos fueron estudiados mediante el protocolo de evaluación preoperatoria, y posteriormente incluidos en lista de espera de TP previa aceptación del Comité de TP de nuestro centro. Para esta indicación solo se consideró la posibilidad de trasplante bilateral con acceso por toracoesternotomía anterior transversa y submamaria tipo *clamp shell* e implante secuencial. Todas las intervenciones se hicieron bajo circulación extracorpórea electiva. En todos los casos el tratamiento inmunosupresor postoperatorio consistió en la combinación de ciclosporina, azatioprina y metilprednisolona, mientras que el tacrolimus, micofenolato de mofetilo y rapamicina se reservaron como tratamientos de segunda línea. El protocolo de nuestro centro no incluye inducción inmunosupresora de rutina. El tratamiento con ciclosporina se inició el día del TP ajustando la dosis a un valor residual (CO) entre 200 y 400 ng/ml. El tratamiento con metilprednisolona se inició durante la intervención, antes de la reperusión del injerto, a dosis de 10 mg/kg; la dosis del primer día fue de 375 mg, la de los primeros 3 meses de

3 ■ ■ PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

0,5 mg/kg/día, y con posterioridad se administraron de forma indefinida 0,1–0,2 mg/kg/día. Todos los pacientes intervenidos antes de 2000 recibieron profilaxis anticitomegalovirus con ganciclovir intravenoso; entre 2000 y 2002 recibieron ganciclovir oral, y a partir de 2002 valganciclovir oral durante un periodo de 6 meses tras la intervención.

Se practica una descripción retrospectiva de los resultados de este grupo de pacientes mediante la revisión sistemática de sus historias clínicas. Para el estudio descriptivo las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar, indicándose el rango y/o la mediana cuando aportan información. Las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentaje. Para el cálculo de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier.

3.3.2. Resultados

En el periodo definido se realizaron 15 TP por HP en nuestro centro, lo que supone un 6% del total de TP realizados en dicho período. En la **tabla 12** se detallan las características individuales de cada paciente. Once (73%) eran mujeres, y la edad media era de 37,3 (23–56) años en el momento del TP. Por etiología, 13 pertenecían al grupo I de la clasificación clínica de la HP (8 HAP idiopática, 2 HAP asociada a ingesta de aceite tóxico, una HAP por esclerosis sistémica, una EVOP, y una HAP asociada a ductus arterioso corregido), una al grupo IV (tromboembolia pulmonar por síndrome de Paget-Schrötter) y otra al grupo V (histiocitosis X). Los valores medios de hemodinámica pulmonar diagnóstica fueron: PAPs 100 (65–141) mmHg, PAPd 50 (28–72) mmHg y PAPm 67 (42–97) mmHg, GC 2,63 (1,9–3,24) l/min, RPT de 20,9 (12,8–30,4) UW. En 13 pacientes se realizó el test vasodilatador agudo, con epoprostenol intravenoso, resultando negativo en todos ellos.

El tiempo desde el diagnóstico de HP hasta el TP fue de 5,9 (0,4–20) años. El tiempo medio en lista de espera fue de 222 (6–684) días. En el momento del trasplante 7 pacientes se encontraban en CF-OMS III y 8 en CF-OMS IV. Cinco pacientes, todos ellos en clase IV, recibían tratamiento con prostaglandinas (en 4 casos epoprostenol intravenoso y uno iloprost inhalado). Dos pacientes fueron incapaces de realizar el TM6m por su situación crítica; los 13 restantes

recorrieron una distancia media de 255 (47–372) metros. En el momento de su inclusión en lista de espera de TP los pacientes presentaban la siguiente situación funcional respiratoria media: FVC 85 (50–110)%, FEV1 83 (49–112)%, DLCO 58 (21–100)%. El tiempo medio bajo circulación extracorpórea fue de 386 (180–480) minutos y el de isquemia del segundo pulmón de 500 (290–570) minutos. No hubo mortalidad intraoperatoria. Tras la intervención se aplicó ventilación mecánica durante una media de 270 (8–1.680) horas. De los pacientes que superaron el postoperatorio inmediato, 6 (54%) fueron extubados en los primeros 7 días tras la intervención. La estancia media hospitalaria tras la intervención fue de 38 (1–150) días, repartidos entre 22 (1–112) días en la Unidad de cuidados intensivos y 16 (0–68) días en planta de hospitalización. Si valoramos el grupo de pacientes que finalmente recibieron el alta hospitalaria, la estancia media global fue de 46 (15–150) días, repartidos entre 19 (5–82) días en la Unidad de cuidados intensivos y 26 (8–43) días en planta de hospitalización.

	Edad/ sexo	Etiología	Fecha del trasplante	Supervivencia tras trasplante	PAPm (mmHg)	GC (l/min)	CF-OMS	TM6m (m)	Tratamiento	FVC (%)
1	32/M	Aceite de colza	1994	4,927*	75	2,2	III	47	-	86
2	33/M	HAPI	1996	124	64	2,6	IV	180	-	85
3	34/V	HAPI	1996	770	64	1,9	IV	252	-	107
4	27/H	TEP	1996	1	49	2,6	III	323	-	98
5	23/V	HAPI	1996	4,197*	70	3,2	IV	-	Iloprost inhalado	104
6	46/M	Aceite de colza	1998	3,325*	45	2,9	III	240	-	103
7	52/M	HAPI	1999	1,080	64	2,6	IV	228	Epoprostenol	110
8	45/M	HAPI	1999	6	62	2,6	III	204	-	78
9	36/V	HAPI	1999	37	64	3,1	III	210	-	97
10	26/M	Ductus arterioso corregido	2000	1	97	2,4	III	360	-	62
11	51/M	Esclerodermia- CREST	2000	2,628*	42	2,6	III	255	-	71
12	56/M	HAPI	2000	2,615*	85	2,9	IV	336	Epoprostenol	91
13	34/V	EVOP	2001	1,365	64	2,6	IV	-	-	85
14	39/M	Histiocitosis X	2002	2,035*	70	2,6	IV	312	Epoprostenol	56
15	26/M	HAPI	2004	1	78	2,6	IV	372	Epoprostenol	50

Tabla 12: Características de la muestra antes del trasplante

CREST: síndrome de calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias;

FVC: capacidad vital forzada; **HAPI:** hipertensión pulmonar idiopática; **M:** Mujer; **TEP:** tromboembolia pulmonar;

V: varón; * = Pacientes vivos al cierre del estudio.

3 ■ ■ PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

Complicaciones perioperatorias:

La mortalidad perioperatoria fue de 4 pacientes (26,6%), de los que 3 fallecieron en las primeras 24 horas tras la intervención. Las causas fueron hemorragia pleural masiva posquirúrgica en dos casos, tromboembolia pulmonar en un caso y disfunción primaria del injerto en otro. El 86% de los pacientes presentó alguna complicación en el periodo perioperatorio. En 7 pacientes (46%) se observaron complicaciones pleuropulmonares (hemorragia pleural, dehiscencia de sutura, hemorragia de sutura, atelectasia, isquemia de sutura). Cuatro pacientes (26%) presentaron complicaciones hemodinámicas (lesión de preservación grave, tromboembolia pulmonar, taponamiento pericárdico), y 3 (20%) presentaron complicaciones hematológicas (plaquetopenia persistente, coagulopatía de consumo, diátesis hemorrágica postoperatoria). Durante este periodo 5 pacientes (33%) presentaron las siguientes complicaciones infecciosas: 2 casos de bacteriemia por *S. aureus*, uno de bronquitis por *Candida spp.*, uno de bronquitis por *P. aeruginosa*, uno de bronquitis por varios microorganismos (*S. maltophilia*, *Acinetobacter spp.* y *Candida spp.*), y hubo una sepsis por *Acinetobacter spp.*

Complicaciones tardías:

La mortalidad tardía, definida como aquella que acontece a partir del día 30 postrasplante y hasta el cierre del estudio, fue de 5 pacientes. Tres fallecieron por disfunción crónica del injerto (DCI) tipo bronquiolitis obliterante (BOS), uno por toxoplasmosis el día 37 y otro por insuficiencia multiorgánica el día 124. Tras el primer mes de seguimiento, 7 de 11 pacientes presentaron en total 23 episodios de infección, con una media de 2,1 episodios por paciente. Por etiología, hubo 15 infecciones bacterianas, 3 por *Aspergillus spp.*, una por *Candida spp.*, 2 por herpes zóster y 2 por citomegalovirus.

Rechazo agudo y disfunción crónica del injerto:

Se diagnosticaron mediante biopsia transbronquial 5 episodios de rechazo celular agudo sintomático durante el primer mes en sendos pacientes, con una incidencia global de rechazo agudo del 45% entre los 11 pacientes con una supervivencia superior a 7 días. No hubo recidivas posteriores de rechazo agudo. Se diagnosticó de DCI tipo BOS a 7 de los

11 supervivientes a largo plazo. La media de tiempo desde el TP hasta el diagnóstico de DCI fue de 2,4 (0,3–5,8) años. La mortalidad por DCI fue de 3 de los 7 pacientes al final del estudio. Al cierre del mismo, el tiempo medio de seguimiento de los pacientes diagnosticados de DCI era de 3,3 (1,3–6,7) años.

Supervivencia:

La supervivencia media fue de 4,2 años (**Figura 9**). Cuatro pacientes fallecieron durante el postoperatorio inmediato y 2 posteriormente durante el ingreso. Los 9 pacientes que fueron dados de alta se incorporaron a un ritmo de vida normal e independiente, con desaparición de los parámetros de HP y normalización de la función y estructura de las cavidades cardíacas derechas en el seguimiento a largo plazo. La media de supervivencia en este grupo fue de 6,9 (2,1–13,5) años. En el momento del cierre del estudio, 5 pacientes (33%) son controlados en nuestra Unidad y uno ha abandonado el seguimiento. La media de supervivencia de este grupo al cierre del estudio es de 10,8 (5,5–13,5) años.

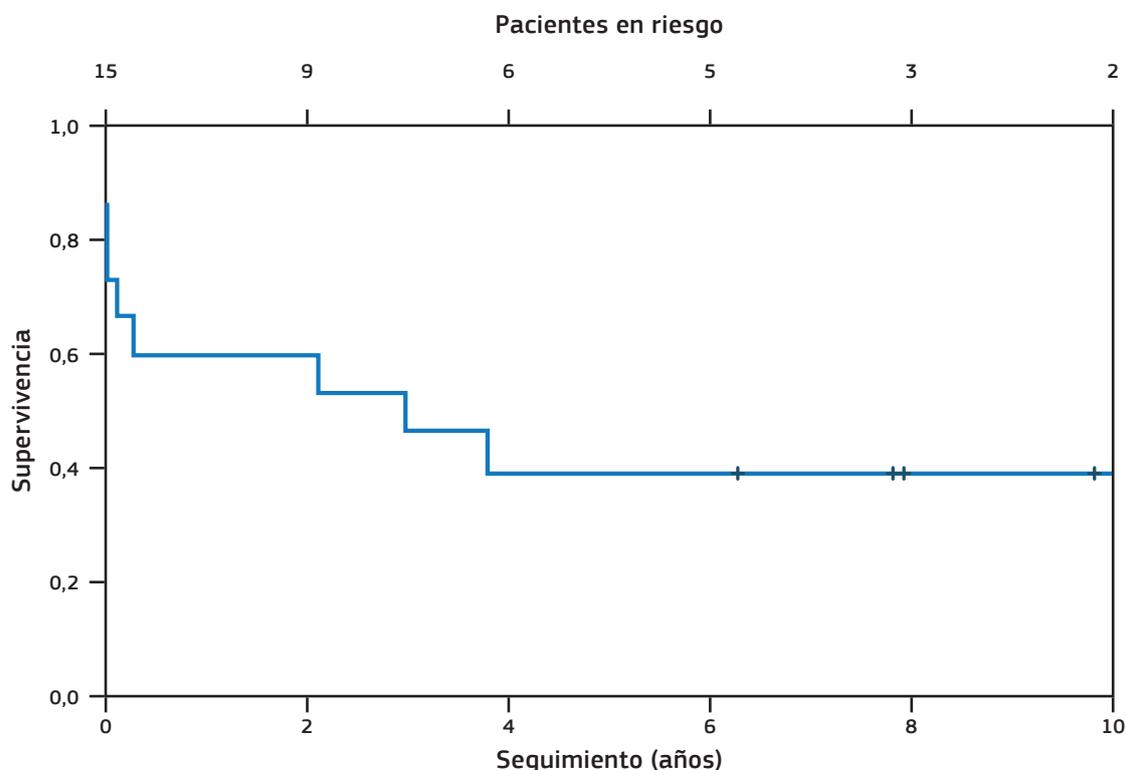


Figura 9: Supervivencia actuarial de 15 pacientes con hipertensión pulmonar a quienes se realizó un trasplante pulmonar

3.4. CUARTO ESTUDIO: IMPACTO DEL TRASPLANTE PULMONAR EN EL TRATAMIENTO DE LA HAP EN UNA COHORTE NACIONAL DE PACIENTES

3.4.1. Métodos

Análisis retrospectivo de la subpoblación de pacientes incidentes incluidos en el REHAP que fallecieron o fueron trasplantados entre enero de 2007 y marzo de 2015. El REHAP está diseñado para recoger información prospectiva sobre la demografía, el tratamiento y la evolución de pacientes afectados de HAP y de HPTEC. Se debe destacar que el REHAP no ha sido diseñado específicamente para este estudio por lo que carece de ciertas variables cuya ausencia ha podido condicionar la selección de pacientes para el mismo.

Los pacientes afectados de HAP asociada a infección por el VIH y aquellos con hipertensión portopulmonar fueron excluidos al ser éstas condiciones que contraindicaban el TP en aquel momento. Para aportar solidez a los datos, la información del REHAP se contrastó con la de la Organización Nacional de Trasplantes.

La muerte y el TP fueron considerados los eventos finales de la HAP. En todos los pacientes que alcanzaron alguno de estos dos eventos se determinó la elegibilidad para el TP. Se emplearon los datos obtenidos en los 3-4 meses previos al evento para establecer la situación clínica del paciente en el momento previo a la muerte o el TP. El REHAP recoge todas las contraindicaciones absolutas y la práctica totalidad de las relativas de TP, las cuales se muestran en la **figura 10**. Los pacientes con contraindicaciones evidentes para el TP y aquellos que fallecieron por una causa no relacionada con la HAP fueron considerados no elegibles para TP. Los 72 pacientes restantes fueron considerados potencialmente elegibles para TP, y se separaron en dos grupos: el de pacientes que efectivamente fueron trasplantados (PTP), y otro con aquellos pacientes potencialmente elegibles para TP, pero que fallecieron sin recibirlo (F-no-TP). Los pacientes F-no-TP debían encontrarse en CF-OMS III-IV en los 3-4 meses previos al fallecimiento y haber muerto por una causa relacionada con la HAP para ser considerados elegibles para TP. Los pacientes fallecidos por una causa no relacionada con la HAP, aquellos en CF-OMS I-II, y los obesos ($IMC >35 \text{ kg/m}^2$) fueron considerados no elegibles para TP en base a los

criterios de selección de candidatos vigentes en aquel momento¹⁶³. Los pacientes diagnosticados de EVOP se consideraron elegibles para TP, al margen de la CF-OMS en la que se encontraran.

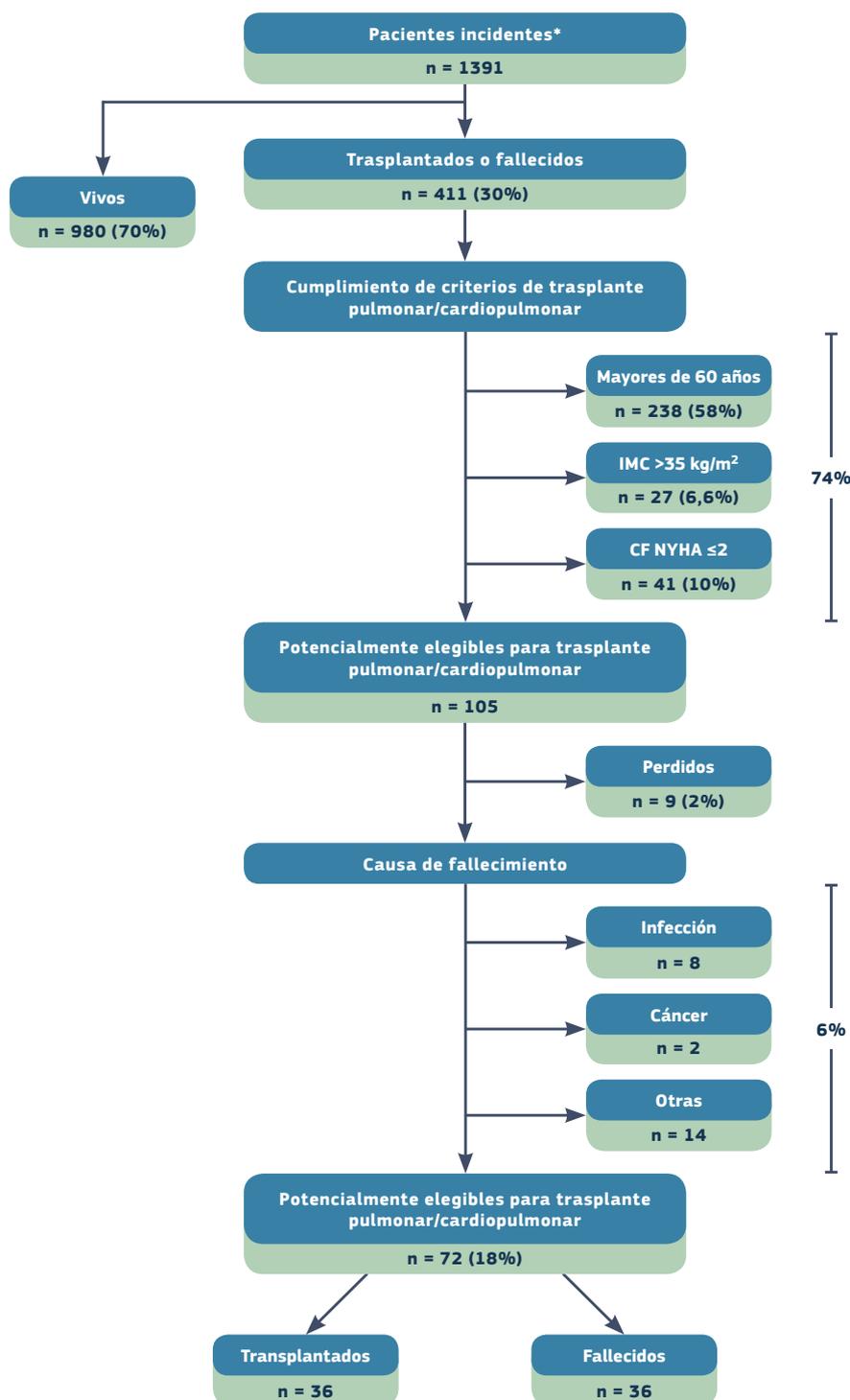


Figura 10: Diagrama de flujo de una cohorte de 1391 pacientes incidentes registrados en el REHAP focalizado en aquellos que fallecieron o recibieron un TP/TCP y considerando su elegibilidad para TP/TCP entre enero de 2007 y marzo de 2015

*Pacientes incidentes con HAP registrados en el REHAP en el periodo enero 2007 – marzo 2015. Quedan excluidos los pacientes con HAP asociada a VIH y con hipertensión portopulmonar. **CF NYHA:** Clase funcional de la New York Heart Association; **IMC.** índice de masa corporal.

3 ■ ■ PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

Los datos cualitativos se expresan como frecuencias y porcentajes, los datos cuantitativos distribuidos normalmente se expresan como media \pm DE, y los datos no distribuidos normalmente se expresan como media y rango intercuartil. Las características clínicas y demográficas de los PTP y los F-no-TP fueron comparadas mediante un *t* test no pareado, test de Mann Whitney, test de chi-cuadrado, o test Fisher exact según lo más apropiado. El tiempo desde el diagnóstico hasta el TP o el fallecimiento fue determinado en ambos grupos mediante curvas de Kaplan-Meier y el log-rank test. El análisis se realizó a través del Stata 12.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA). Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

3.4.2. Resultados

Entre enero de 2007 y marzo de 2015 se incluyeron en el REHAP un total de 1391 pacientes incidentes afectados de HAP, una vez excluidos aquellos con HAP relacionada con el VIH y con hipertensión portopulmonar. De ellos, 411 (30%) fallecieron [375 (91%)], o recibieron un TP [36 (9%)] durante dicho periodo. Entre los fallecidos, 306 (82%) lo hicieron por una causa no relacionada con la HAP o no reunían los criterios para optar a un TP. Los fallecidos por causa no relacionada fueron 24 (6%) pacientes (infección 8, cáncer 2, otras 14), mientras que el resto fueron considerados no elegibles como receptores de TP, la mayoría (58%) por superar el límite de edad, un 7% por obesidad, y un 10% por encontrarse en CF-OMS I-II. En 9 (2%) fallecidos no se pudo establecer la elegibilidad para TP por ausencia de información relevante. Finalmente, de 72 pacientes potencialmente elegibles para TP 36 fallecieron y 36 fueron trasplantados (**Figura 10**).

	Todos n = 72	Trasplantados n = 36	Muertos n = 36	p
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS				
Edad (años). media (DE)	41,0 (14,4)	39,6 (14,1)	42,6 (14,7)	0,413
Edad ≥50 años. n (%)	25 (34,7)	9 (25,0)	16 (44,4)	0,083
Sexo: Mujer. n (%)	49 (68,1)	24 (66,7)	25 (66,4)	0,800
VARIABLES CLÍNICAS				
Etiología. n (%)				
Idiopática y asociada a drogas	22 (30,6)	16 (44,4)	6 (16,7)	0,011
Enfermedad del tejido conectivo	17 (23,6)	6 (16,7)	11 (30,6)	0,165
EVOP	8 (11,1)	6 (16,7)	2 (5,6)	0,134
HPTEC	5 (6,9)	1 (2,8)	4 (11,1)	0,375
Cardiopatía congénita	16 (22,2)	4 (11,1)	12 (33,3)	0,045
Otras	4 (5,6)	3 (8,3)	1 (2,8)	0,614
Clase funcional NYHA IV. n (%)	14 (19,4)	3 (8,3)	11 (30,6)	0,017
PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR				
FVC (%pred). media (DE)	78,3 (20,7)	82,3 (19,7)	74,0 (21,2)	0,114
FEV1 (%pred). media (DE)	76,1 (18,4)	77,9 (19,3)	74,2 (18,4)	0,443
TLC (%pred). media (DE)	85,0 (17,9)	86,1 (20,8)	83,7 (19,7)	0,282
DLCO (%pred). media (DE)	46,4 (20,3)	44,6 (19,1)	49,5 (22,9)	0,465
SpO ₂ (%). media (DE)	90,8 (5,9)	92,1 (4,7)	89,4 (6,5)	0,192
pO ₂ (mmHg). media (DE)	61,1 (14,1)	64,2 (13,8)	57,8 (14,1)	0,119
pCO ₂ (mmHg). media (DE)	32,8 (5,6)	32,0 (5,4)	33,8 (5,8)	0,275
TM6m (metros). mediana (RIQ)	345 (243-439)	363 (240-432)	320 (247-445)	0,711
ECOCARDIOGRAFÍA				
PAPs (mmHg). media (DE)	85,9 (20,5)	84,1 (21,3)	87,6 (20,5)	0,501
TAPSE (mm). media (DE)	16,1 (5,0)	16,3 (4,9)	15,8 (5,2)	0,748
Derrame pericárdico. n (%)	21 (30,4)	8 (22,9)	13 (38,2)	0,197
CATETERISMO CARDIACO (BASAL)				
GC (l/min). media (DE)	3,9 (1,3)	4,1 (1,3)	3,5 (1,4)	0,114
IC (l/min/m ²). media (DE)	2,3 (0,7)	2,3 (0,7)	2,3 (0,7)	0,757
PAD (mmHg). media (DE)	11,9 (6,7)	12,0 (7,0)	11,7 (6,4)	0,968
PAPm (mmHg). media (DE)	57,2 (15,2)	58,7 (16,8)	55,4 (12,9)	0,3926
PCP (mmHg). media (DE)	10,2 (3,5)	10,3 (3,7)	10,1 (3,1)	0,817
RVP (mmHg). mediana (RIQ)	11,9 (8,0-19,8)	11,1 (8,0-18,6)	12,7 (8,0-20,2)	0,398
SEGUIMIENTO				
Tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte o el TP (días). mediana (RIQ)	473 (258-1178)	473 (204-780)	450 (264-1294)	0,588
Seguimiento <1 mes. n (%)	5 (6,9)	1 (3,0)	4 (10,5)	0,358
Seguimiento <3 mes. n (%)	9 (12,5)	5 (13,9)	4 (11,1)	0,722
Seguimiento <1 año. n (%)	26 (36,1)	13 (36,1)	13 (36,1)	0,999

Tabla 13: Características de los pacientes con HAP potencialmente elegibles para TP/TCP, agrupados según recibieran un TP o fallecieron durante el seguimiento (n = 72)

DE: Desviación estándar; *FEV₁*: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; *FVC:* Capacidad vital forzada; *pCO₂*: Presión parcial de dióxido de carbono; *PO₂*: Presión parcial de oxígeno; *RIQ:* Rango intercuartílico; *SpO₂*: Saturación de oxígeno periférica capilar; *TAPSE:* Excursión sistólica del plano del anillo tricuspideo; *TLC:* Capacidad pulmonar total; *TLCO:* Capacidad de difusión pulmonar.

3 ■ PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

La **tabla 13** muestra las características clínicas y funcionales principales de estos 72 pacientes. Su comparación demuestra que ambos grupos, PTP y F-no-TP, son similares en edad, sexo y situación clínica medida de forma multidimensional. Por etiologías, los pacientes con HAP idiopática, heredable y asociada con drogas/toxinas tuvieron más posibilidades de recibir un TP (44% PTP vs. 17% F-no-TP, $p = 0,011$), mientras que aquellos con HAP relacionada con cardiopatía congénita tuvieron menos posibilidades (11,1% PTP vs. 33,3% F-no-TP, $p = 0,045$). De los 5 pacientes con HPTEC considerados elegibles para TP, uno fue finalmente trasplantado. Los pacientes en CF-OMS IV fueron trasplantados en menor proporción que aquellos en CF-OMS III (8% PTP vs. 31% F-no-TP, $p = 0,017$). La **figura 11** muestra la duración del seguimiento medio desde el diagnóstico de HAP hasta la muerte o el TP (473 días en PTP y 450 días en F-no-TP, $p = 0,514$).

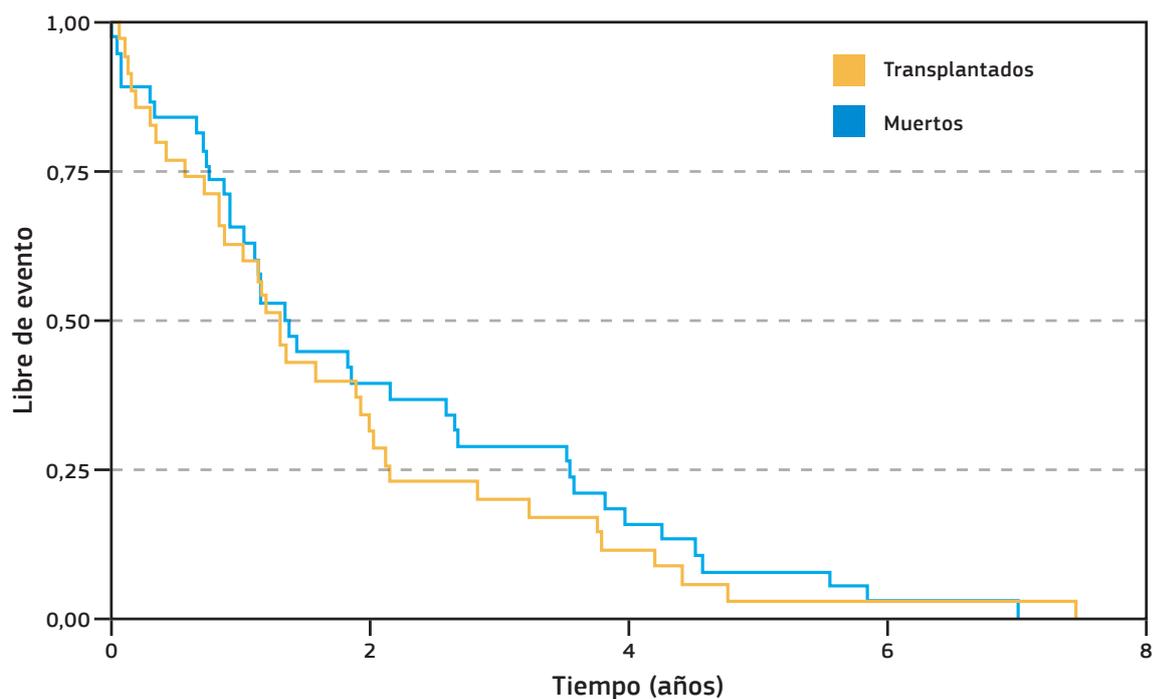


Figura 11: Test de Mantel-Haenszel (log-rank). El tiempo desde el diagnóstico hasta el evento fue similar en el grupo de TP/TCP y en el de fallecidos ($p = 0,514$)

El uso de tratamiento farmacológico específico de HAP se sintetiza en la **figura 12**. En el mes previo al evento final 42 (58%) pacientes estaban bajo tratamiento con 2 o más fármacos específicos para la HAP, o con prostanoides parenteral. Veinticuatro (33%) recibían tratamiento con un solo fármaco (1 iloprost inhalado, 1 sitaxentan, 1 tadalafilo, 8 bosentan y 13 sildenafil), y 6 (8%) no recibían ningún tipo de tratamiento vasodilatador específico. Tan solo se encontró diferencias entre los dos grupos en la prescripción de sildenafil, que se prescribió con más frecuencia en el grupo de PTP (81% vs. 53%, $p = 0,012$). No hubo diferencias entre grupos en cuanto al uso global de prostanoides (65% en PTP y 61% en F-no-TP), de tratamiento combinado o de prostanoides parenterales. En cuanto al tratamiento de los 8 casos de EVOP, 2 recibían prostanoides (1 como único tratamiento y otro junto a bosentan), 4 sildenafil en monoterapia, uno bosentan junto a sildenafil, y uno no recibía tratamiento específico.

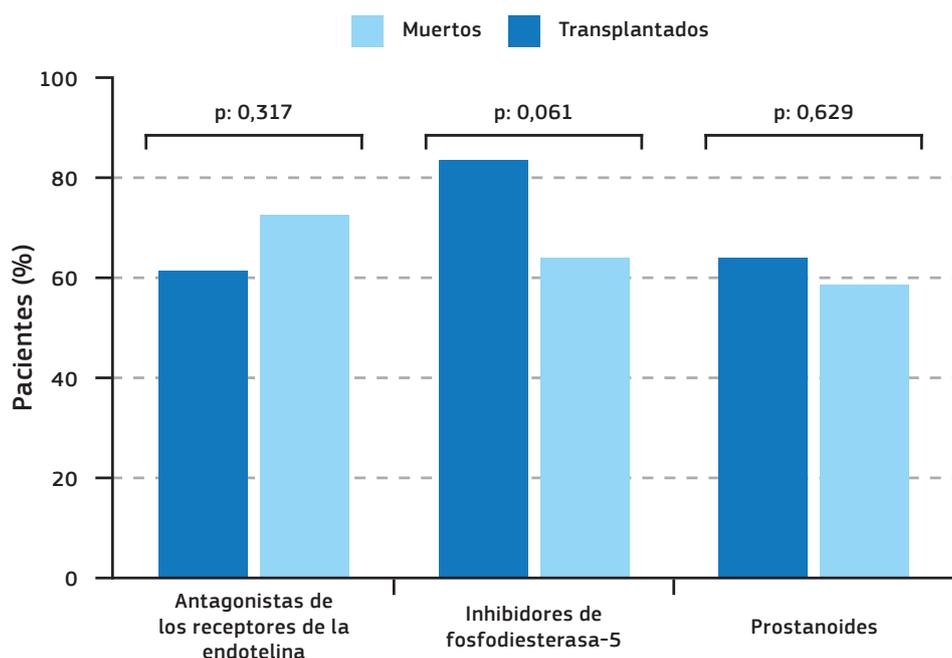


Figura 12: Uso de medicación específica en pacientes con HAP incidentes que fallecieron o recibieron un TP/TCP entre enero de 2007 y marzo de 2015. Comparación entre grupos.

3 ■ PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

El 83% de los trasplantados recibió un TP bilateral, y el 17% un trasplante cardiopulmonar (*Figura 13*).

Al analizar por centro de proveniencia el grupo completo de 72 pacientes elegibles para TP, 47 (65%) procedían de centros trasplantadores [28 PTP (78%) y 19 F-no-TP (53%)], lo que sugiere que los pacientes controlados en este tipo de centros tienen más probabilidades de recibir un TP.

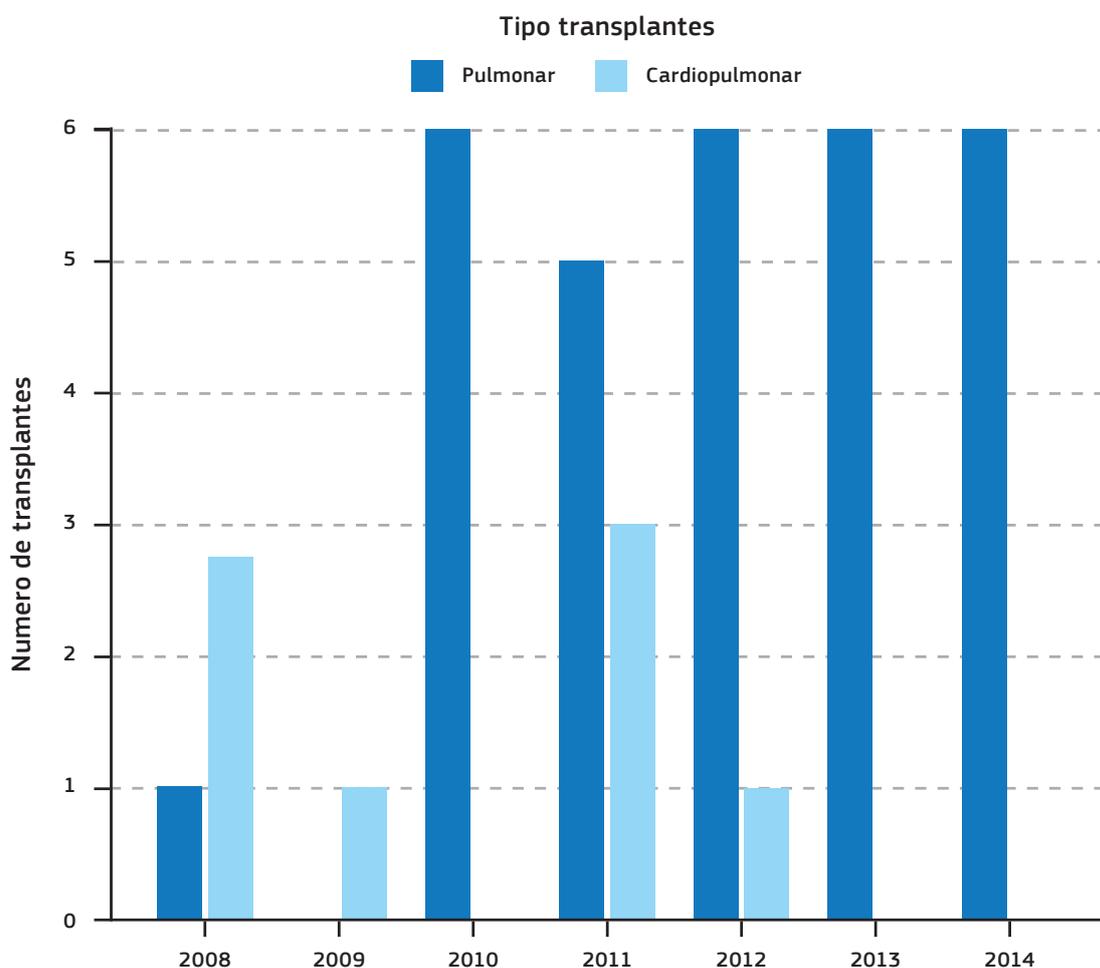


Figura 13: Actividad trasplantadora por tipo de procedimiento y año (n = 36).



DISCUSIÓN

Los resultados más relevantes de los cuatro estudios que conforman el cuerpo de esta tesis doctoral son los siguientes: Primero, la incertidumbre sobre el pronóstico de la HAP disminuye dramáticamente después de conocer la respuesta clínica al primer tratamiento específico de la enfermedad. Este efecto se valora como muy superior a la información obtenida de los factores pronósticos conocidos en el momento del diagnóstico. Segundo, una pauta de administración sencilla de iloprost inhalado y sildenafil oral, frente al tratamiento con prostanoïdes endovenosos, puede ser también una solución adecuada en pacientes en situación de HAP grave. El tercer resultado relevante es la confirmación en un centro de referencia de que el TP puede ser una opción de tratamiento adecuada en pacientes con HAP grave. Por último, también es relevante comprobar que el uso del TP como tratamiento de la HAP en España es ciertamente anecdótico.

La estimación del pronóstico de la HAP en el momento de su diagnóstico es un aspecto de la enfermedad sobre el que existen amplias lagunas de conocimiento. Su relevancia es incuestionable, principalmente porque determinará la estrategia de tratamiento individual. En el primer estudio se demuestra que la ausencia de mejoría tras el inicio del tratamiento médico casi quintuplica en promedio el riesgo de mortalidad (RR: 4,8) ¹⁶⁴.

El modelo desarrollado se propone definir la fiabilidad con la que se puede predecir el pronóstico de la HAP y la HPTEC no operable según la información disponible en cada fase del manejo de las mismas desde que se conoce al paciente por primera vez y tan solo se dispone de datos epidemiológicos, hasta que se ha completado el estudio de la enfermedad, se ha iniciado tratamiento específico y se ha podido valorar la respuesta al mismo.

Se decidió incluir a pacientes con HP de los grupos I y IV partiendo del conocimiento de que la HPTEC comparte aspectos fisiopatológicos con la HAP en términos de remodelado vascular pulmonar, el cual se sabe que aparece incluso en pacientes en los que se objetiva una resolución macroscópica del trombo ¹⁶⁵. Además, la HPTEC responde a las terapias específicas para la HAP que representan una alternativa terapéutica ya testada en ensayos clínicos ^{106;166;167}.

Por último, en nuestros datos la supervivencia observada en la HPTEC es similar a la de la HAP.

Cómo estimar el pronóstico en la HAP sigue siendo un problema difícil. La respuesta al tratamiento aparece en los últimos años como un dato fundamental para establecer el pronóstico de los pacientes en cada momento, y esto es reconocido en las guías actuales ¹. El presente trabajo fue el primero publicado que evidenció el gran peso pronóstico de la respuesta al tratamiento en esta enfermedad. Casi simultáneamente, Nickel et al. describieron resultados similares en una cohorte de un solo centro de 109 pacientes ⁴⁶. Estos autores dan una información detallada de la respuesta hemodinámica, de biomarcadores y capacidad de ejercicio tras tratamiento para estratificar el pronóstico de sus pacientes. En el caso del presente trabajo, una apreciación tan sencilla como la valoración objetiva de una mejora en el TM6m determina claramente una gran diferencia en el pronóstico de la enfermedad. Este resultado apoya la idea de que la ausencia de respuesta al tratamiento valorada por la capacidad de esfuerzo tiene un valor pronóstico muy relevante.

Estan bien establecidos factores pronósticos como la edad o la etiología, de tal manera que las edades extremas de la vida presentan un peor pronóstico ^{168;169}, así como la HAP asociada a esclerosis sistémica en comparación con la HAP idiopática ^{170;171}. Nuestro modelo no ha mostrado diferencias para estos factores aunque en el caso de la HAP asociada a esclerodermia sí se aprecia una tendencia que probablemente habría sido significativa con un tamaño muestral mayor. Los resultados obtenidos invitan a especular con que estos factores en realidad tienen menos peso en el pronóstico que otros como la respuesta al tratamiento.

De la misma manera, existe un grupo de factores pronósticos modificables entre los que estarían la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y biomarcadores. El valor pronóstico del TM6m basal está cuestionado en la actualidad. Tres estudios ya discutidos en este trabajo, cuyo objetivo era definir el valor pronóstico del TM6m en base a la evidencia actual generada por los ensayos clínicos, han comunicado resultados complementarios que reflejan cómo el incremento de la distancia caminada no se correlaciona con el beneficio clínico que

los pacientes obtienen del tratamiento médico, ni lo explica por completo ⁵⁷⁻⁵⁹. No obstante, el TM6m ha sido utilizado tradicionalmente en la HAP, desde los estudios de los años 90 que atribuyeron un valor pronóstico a la distancia basal caminada ^{55;56;78}, y que avalaron a las agencias reguladoras para considerar los cambios en esta prueba como un objetivo subordinado de la supervivencia aceptable en los ensayos clínicos de los fármacos específicos de HAP. Las guías de práctica clínica vigentes aceptan que la distancia caminada es uno de los ítems a tener en cuenta en la valoración multidimensional del pronóstico individual. Se establece que aquellos pacientes con una distancia caminada superior a 440 metros tienen mejor pronóstico, y que aquellos que caminen menos de 165 metros un pronóstico peor ¹. Los resultados del presente estudio, en el que no hubo diferencias en el pronóstico relacionadas con el TM6m basal, se han podido ver condicionados por otros factores que se han mostrado más relevantes, pero también refuerzan la cada vez más respaldada crítica a la distancia basal caminada en el TM6m como parámetro con valor pronóstico en la HAP. De la población de 85 individuos estudiada, tan solo 5 (6%) caminaban una distancia mayor de 440 metros y 11(13%) una menor de 165 metros. Si asumimos que se trata de una población tipo de pacientes con HAP, el hecho de que la gran mayoría de pacientes caminen una distancia intermedia entre los límites con aceptado valor pronóstico, refuerza la idea de que el TM6m basal es de poca ayuda como marcador pronóstico en la mayoría de los casos.

Se escogió el IC para la representación de la hemodinámica pulmonar en el modelo, por tratarse de un marcador con valor pronóstico reconocido en la HAP ^{3;55;78;172}. La ausencia en el presente estudio de diferencias en la supervivencia determinadas por el IC se explica por un tamaño muestral insuficiente junto a que ejerce un menor peso en comparación con la mejoría después del inicio del tratamiento.

El resultado más relevante de este trabajo es que el factor predictor que más influye sobre la supervivencia de los pacientes es la respuesta al primer tratamiento valorada como cualquier mejoría en la distancia caminada en el primer TM6m tras el inicio del mismo. Una cuestión clave para entender este resultado es determinar cuál es la mejoría mínima del TM6m que tiene

4 ■ ■ DISCUSIÓN

impacto en la supervivencia. En este sentido, *Sitbon y cols.* valoraron la respuesta al tratamiento medida por la mejoría de la CF-OMS y del TM6m en un grupo de 178 pacientes diagnosticados de HAP idiopática en CF-OMS III-IV, que fueron tratados con epoprostenol y evaluados a los 3 meses ⁵⁵. Se observó una mejor supervivencia en aquellos que caminaban por encima de la media del grupo (380 m) a los 3 meses de iniciar el tratamiento. No hubo diferencias de supervivencia, sin embargo, relacionadas con la cuantía del incremento en los metros caminados, de tal forma que tanto los que mejoraron llamativamente (>112 m) como los que mejoraron menos (<112 m) presentaron supervivencias similares. Ciertamente, uno de los objetivos al iniciar el tratamiento de estos pacientes es conseguir el mayor incremento posible en la distancia caminada en el TM6m; sin embargo, con la información disponible no está claro que haya una correlación entre la cuantía del incremento y la supervivencia; por lo tanto, se podría admitir con los datos disponibles, que cualquier mejora en la distancia caminada tiene un impacto positivo en la supervivencia. Los presentes resultados apoyan esta idea, y así los pacientes que no experimentaron mejoría de la capacidad de esfuerzo tras el inicio del tratamiento presentaban un riesgo de mortalidad casi 5 veces superior en promedio al de los pacientes que sí mejoraron. Estos resultados fueron reproducidos por *Nickel y cols.* en un estudio, previamente discutido, en el que se concluyó que la situación clínica tras el inicio del tratamiento estimaba mucho mejor el pronóstico individual que la situación clínica en el momento del diagnóstico ⁴⁶. Valorado el modelo multivariable en conjunto, se observa una disminución progresiva de la incertidumbre sobre el pronóstico a medida que se va añadiendo información, pero hay que esperar hasta la inclusión de la respuesta al tratamiento para que alcance potencia suficiente para establecer el pronóstico en esta población de pacientes.

En definitiva, nuestros resultados apoyan la idea de que la respuesta al primer tratamiento valorada de una forma lo más sencilla posible es una información de extrema utilidad sobre el pronóstico de los pacientes con HAP e HPTEC.

Un segundo aspecto de gran relevancia es establecer el mejor tratamiento médico posible en los casos de HAP grave. Éste es el tema desarrollado en el segundo trabajo ¹⁷³.

En este estudio, el tratamiento con iloprost inhalado y sildenafil oral iniciados de forma simultánea en un grupo de pacientes con HAP en estado crítico mejoró dramáticamente y de forma mantenida la situación clínica de todos ellos, y posibilitó una supervivencia a 5 años mejor que las comunicadas para la enfermedad en esta situación desde la aparición de los nuevos tratamientos ^{44;47}. La representación en los ensayos clínicos de pacientes en situación de HAP grave ha sido porcentualmente baja, excepto en los estudios de epoprostenol y el estudio de iloprost ¹⁰⁶ (*Tabla 8*).

Los consensos internacionales proponen el tratamiento con epoprostenol endovenoso como la primera opción en pacientes en CF-OMS IV ¹, sin embargo esta recomendación tiene una justificación criticable. Ciertamente, el porcentaje de pacientes en CF-OMS IV incluidos en los estudios con epoprostenol osciló entre el 17 y el 26%, y en alguno de ellos se objetivó una mejor supervivencia en el grupo tratado. Sin embargo, es difícil no suponer que pudo haber un sesgo en la selección de pacientes porque los estudios eran abiertos ^{103;104}. En el caso de iloprost inhalado, un 41% de los pacientes estaban en CF-OMS IV, y el estudio fue doble ciego. Aunque no demostró diferencias en supervivencia, sí que fue un estudio positivo en su objetivo principal cuyos resultados sirvieron para registrar la molécula como tratamiento de HAP ¹⁰⁶. Es más, en algunos países tan importantes como Alemania, el tratamiento de los pacientes con HAP nunca ha incluido epoprostenol por no disponer de ese fármaco. En definitiva esta visión crítica de los datos disponibles, permite explorar otras opciones terapéuticas. En el presente estudio se observa una supervivencia del 75% después de 5 años, muy superior a los datos publicados por otros autores en pacientes en CF-OMS IV que fueron tratados con epoprostenol en los años noventa ⁵⁵, lo que apoya la argumentación previa. Sin embargo, esta mejoría clínica tan importante no se ha acompañado de cambios hemodinámicos relevantes, lo que está en consonancia con los modestos cambios hemodinámicos que se observan en todos los ensayos clínicos publicados ^{109;174}.

Desde un punto de vista teórico, el tratamiento con iloprost y sildenafil ofrece ventajas que lo convierten en una opción valiosa. En primer lugar, son fármacos que actúan sobre vías

4 ■ ■ DISCUSIÓN

distintas, pero no lo hacen tan solo de forma combinada, sino a priori también sinérgica al existir relación cruzada entre el AMPc y el GMPc ¹⁷⁵. Además, al ser dos fármacos de muy fácil administración en esta situación de gravedad, su empleo puede competir de forma ventajosa con otros tratamientos más invasivos y de más difícil manejo, como sería el caso de epoprostenol endovenoso. Iloprost inhalado ejerce su efecto vasodilatador únicamente en el territorio vascular pulmonar al que accede el fármaco, lo que evita tanto el efecto *shunt* provocado por los vasodilatadores administrados por vía sistémica como la hipotensión arterial sistémica que puede llegar a ser de muy difícil manejo. Otras ventajas de iloprost inhalado son que no provoca taquiflaxia y que evita las eventuales y potencialmente graves complicaciones asociadas al empleo de una vía venosa central. Por último, aunque igualmente relevante, la simplicidad de la administración inhalada en comparación con el manejo de prostanoideos endovenosos es un punto crítico que, en la práctica, limita el empleo de los segundos en numerosos centros no especializados.

Los estudios realizados sobre estos dos fármacos han demostrado que la asociación de sildenafil a iloprost inhalado mejora el efecto de iloprost en monoterapia tanto de forma aguda como a largo plazo ^{134;176}. Iloprost tiene una vida media aproximada de 2 horas, lo que obliga a dosificar el fármaco hasta 9 veces durante el día. La adición de sildenafil, con un efecto vasodilatador más estable y prolongado, es capaz de mitigar esta limitación ^{134;176}.

En resumen, en algunos pacientes con HAP grave en los que existan argumentos tanto logísticos como relacionados con el paciente que hagan que el inicio de una terapia endovenosa con un prostanoide sea problemática, el uso de iloprost inhalado y sildenafil oral simultáneo puede ser una alternativa válida que nuestros resultados apoyan.

El TP está aceptado como último paso terapéutico en pacientes con HAP. Se sabe que los resultados del TP en esta patología están condicionados por una mortalidad perioperatoria mayor que en otras indicaciones. Los resultados y datos de actividad del tercero de los estudios -con una supervivencia actuarial del 42% a 8 años, y un 6% de pacientes trasplantados

por HAP del total de TP realizados en nuestro centro en el periodo descrito- son comparables a los provenientes del Registro Internacional, en el que el porcentaje de trasplantes realizados por HP oscila entre el 10% del total de trasplante pulmonar bilateral en los años noventa y el actual 3% del total, con una supervivencia a 5 años del 57% ^{177;178}. También están en la línea de las series de pacientes de los más importantes centros trasplantadores. El grupo de St. Louis presenta, en el que puede considerarse el mayor grupo de pacientes con TP por HP en un solo centro, una serie de 100 pacientes con una supervivencia global a 5 años del 57% ¹⁷⁹. Estos datos contrastan claramente con los presentados por el programa de Baltimore, en los que en un reducido grupo de pacientes la supervivencia global es del 80% a los 4 años ¹⁸⁰. Sea como fuere, los presentes resultados están en la línea de los del Registro Internacional, tanto por supervivencia a largo plazo como por mortalidad perioperatoria, del 26%, que en la HAP es la peor de todas las enfermedades con indicación de TP ¹⁸¹. Además, en la actividad realizada durante los años noventa influye la curva de aprendizaje, cuyo efecto también se ha evaluado en el Registro Internacional, de modo que se observan mejores resultados a medida que los equipos adquieren experiencia.

Las causas de muerte perioperatoria fueron 2 hemorragias pleurales, una embolia pulmonar y una disfunción primaria del injerto. La causa principal de muerte perioperatoria en HAP es la disfunción primaria del injerto, tanto en los datos del Registro Internacional ¹⁸¹ como en series provenientes de un solo centro ^{179;180}. Ésta condiciona significativamente la supervivencia perioperatoria en la HAP en comparación con las otras patologías que se someten a un TP ¹⁸²; sin embargo, en la presente serie fue causa de muerte en un solo paciente. Las complicaciones perioperatorias no mortales fueron: 4 episodios de hemorragia pleural, 2 de isquemia de sutura, 2 de dehiscencia de sutura y uno de hemorragia de sutura. En este periodo la incidencia y las características de las complicaciones infecciosas no difirieron de las habituales para el resto de la población con TP. En cuanto a las complicaciones a largo plazo, la BOS se ha descrito como más prevalente en los pacientes que reciben un TP por HP ^{183;184}, hecho concordante con nuestros datos, ya que el 63% de los pacientes con supervivencia a largo plazo presentaron DCI. Estos resultados difieren de los presentados en series de otros centros de referencia: en la serie

4 ■ ■ DISCUSIÓN

del grupo de St. Louis la prevalencia de BOS en un grupo de 51 trasplantes pulmonares bilaterales por HP fue del 38% ¹⁷⁹, y en la del grupo de Baltimore de solo un 18% en un grupo de 55 pacientes ¹⁸⁰. Estas cifras discordantes podrían explicarse por el tiempo de seguimiento, que en estas series osciló entre 3 y 5 años, mientras que la media de seguimiento de nuestros pacientes fue de 6,9 años.

El trasplante pulmonar bilateral es la técnica de elección y de uso generalizado en la HAP ^{179;185}. Simplifica el manejo perioperatorio y controla mejor el riesgo de desarrollar lesión de reperfusión ^{180;186}. Además, en el seguimiento a largo plazo, el trasplante bilateral puede ofrecer mejor supervivencia que el unilateral lo que, si bien no es un argumento absoluto para indicar un trasplante bilateral, sí que se debe tener en cuenta dado que la población de pacientes con HAP suele estar en la primera mitad de la vida ^{122;179}. El trasplante cardiopulmonar actualmente se indica tan solo en casos excepcionales de HAP asociada a síndrome de Eisenmenger por cardiopatía congénita compleja no reparable ¹⁸⁷. Tras la aparición de diversos estudios que confirman la capacidad de recuperación del ventrículo derecho una vez corregida la hemodinámica pulmonar tras el TP ^{188;189}, la mayor parte de grupos optamos por un trasplante bilateral en la práctica totalidad de estos pacientes.

La aparición de los tratamientos vasodilatadores pulmonares para la HAP ha modificado sensiblemente el papel del TP en el tratamiento de esta enfermedad, disminuyendo su peso específico en los últimos 15 años en comparación con otras patologías, aunque se debe destacar que el número absoluto de TP por HAP en el mundo se mantiene estable, confirmando la vigencia de esta indicación ¹²². Estudios más recientes que cuestionan el beneficio aportado por la farmacoterapia en la HAP en términos de supervivencia, han reabierto el debate sobre la indicación del TP para esta enfermedad y le han devuelto un papel protagonista y mucho mejor definido en los algoritmos de tratamiento más recientes ^{1;44}.

El cuarto y último trabajo se propone describir el impacto del TP en el tratamiento de la HAP. Para intentar dar respuesta a esta cuestión se evaluó el uso del TP en la HAP y sus

potenciales posibilidades de crecimiento a partir del estudio de una cohorte nacional de enfermos de HAP incidentes. Desde una perspectiva epidemiológica se objetiva que tan solo el 2,6% de total de los pacientes incidentes seguidos durante un largo periodo de tiempo recibe un TP. Estos resultados podrían reflejar una infrautilización del TP en esta patología, un tratamiento que está bien establecido en la HAP grave ^{42;116}. El análisis retrospectivo de la elegibilidad en todos los pacientes fallecidos se basó en que prácticamente todas las contraindicaciones relevantes de trasplante están recogidas en el REHAP. El motivo de exclusión principal fue el límite de edad, con un 58% de pacientes fallecidos mayores de 60 años. Este resultado concuerda con la definición más reciente de la HAP, que la describe como una patología de gente mayor ¹³, y contrasta con la definición original establecida a principios de los 90 que la definía como una patología de gente joven ³. A pesar de que en los últimos consensos de selección de candidatos a TP se ha eliminado el límite de edad, y en la actualidad se están practicando trasplantes bilaterales sobre pacientes incluso mayores de 65 años; la edad avanzada seguirá siendo una limitación importante para poder ofrecer el TP a los pacientes con HAP. Otra contraindicación relevante en nuestra población fue la obesidad, con un 7% de pacientes. Esta cifra se sitúa en un rango bajo respecto a otros países ¹⁹⁰. Otro resultado destacable es que el 10% de los pacientes fallecidos lo hacen en una clase funcional temprana, lo cual subraya la complejidad de establecer el pronóstico de estos pacientes. En definitiva, tras el análisis realizado se consideró que tan solo la mitad de los pacientes considerados potencialmente elegibles recibieron un trasplante pulmonar o cardiopulmonar. En todo caso, en un escenario ideal en el que todos los pacientes considerados elegibles hubieran sido trasplantados esto supondría un 5,2% de la población incidente. Este análisis concuerda con lo que pasa en la mayor parte de enfermedades respiratorias crónicas tributarias de trasplante, en las que tan solo un pequeño número de pacientes recibe un TP como tratamiento ¹⁷⁷.

El análisis retrospectivo de la elegibilidad de los pacientes mostró la existencia de un número relevante de candidatos a TP que no lo recibieron. Este dato podría estar sobreestimado por el desconocimiento de comorbilidades que el REHAP no recoge, que pudieran

haber contraindicado este tratamiento. Esta posibilidad se ve respaldada porque el 53% de los pacientes fallecidos no trasplantados estaban registrados en un centro de trasplante, lo que *a priori* habría garantizado su adecuada consideración para el procedimiento. A pesar de todo, nuestros resultados apoyan la idea de que existe una infrautilización del TP en esta población. Esta idea ya fue descrita a finales de los 90 tanto en Europa ⁵⁵ como en los Estados Unidos ⁷⁸, en ambos casos, en pacientes graves bajo tratamiento con epoprostenol parenteral, tan solo el 15% y el 6,8% respectivamente fueron trasplantados. Más recientemente, los datos del registro nacional francés apuntan en la misma línea. En un grupo de 56 pacientes consecutivos afectados de HAP idiopática, hereditaria o asociada a anorexígenos que fueron seguidos durante 3 años, se registró un único trasplante (1,8%) y 25 fallecimientos ⁴⁴. Los autores especulan que la única causa de esta infrautilización del TP se explica por la escasez de donantes. En España, con las mejores cifras de donación a nivel mundial ¹⁹¹, la mortalidad de la HAP en lista de espera de TP fue del 11,5% durante el periodo del estudio (datos de la Organización Nacional de Trasplante), lo que tampoco explica por completo el bajo acceso al TP de esta población.

Las guías actuales recomiendan el TP en la HAP grave. Este tratamiento ocupa un lugar bien definido en los algoritmos terapéuticos, que establecen que el paciente se debe considerar elegible si no responde al primer tratamiento instaurado de la forma esperada, y se debe incluir en la lista de espera si su situación clínica se mantiene insatisfactoria una vez que esté bajo tratamiento máximo ^{42;55;78}. Esta recomendación busca el acceso de los pacientes a un trasplante, preferentemente electivo, que garantice los mejores resultados posibles. La tendencia observada, de que los pacientes más graves, en CF-OMS IV, tienen menos posibilidades de trasplantarse, contrasta con las recomendaciones actuales ^{1;42}. Este hecho se debe en parte a la dificultad para mantener al paciente grave en una situación que le permita afrontar el proceso del TP con garantías. Mientras que en los 90 se consideraba que el uso de prostanoides parenterales era una estrategia de puente aceptable ^{104;192}, en los últimos años el tratamiento parenteral ha dejado de ser un puente al trasplante, y esta estrategia ha evolucionado hacia el uso

de terapias de soporte extracorpóreo cardiorrespiratorio^{193;194}. Así pues, la baja indicación de TP observada en CF-OMS IV se podría explicar en parte porque el uso de estas técnicas aún no está plenamente establecido en nuestro país.

Un porcentaje elevado de pacientes incidentes falleció en los primeros 3 meses tras el diagnóstico de HAP (22%) independientemente del tratamiento recibido. Este fenotipo agresivo de HAP fue descrito por primera vez en los primeros años de la década pasada y podría suponer una dificultad añadida al acceso al trasplante^{55;78}. En cualquier caso, en nuestra población un 17% de los pacientes fue trasplantado en los tres primeros meses desde el diagnóstico, y el 27% de los pacientes entraron en lista de espera urgente y fueron trasplantados en una media de 14 (1-71) días (datos de la Organización Nacional de Trasplante). Estos resultados indican que el sistema tiene capacidad de reacción para gestionar los casos más urgentes.

Otra posible explicación para la baja indicación de TP, respaldada por las diferencias observadas entre los distintos centros, es que éste no se haya llegado a plantear como posible tratamiento. En los centros con programa de TP el 60% de los pacientes elegibles se trasplantan, cifra que baja al 32% en los centros sin programa de trasplante. Aunque estos porcentajes pueden estar sujetos a un sesgo de selección, refuerzan la recomendación de que los pacientes con opciones de TP deben ser remitidos sin demora a centros trasplantadores para su evaluación⁴².

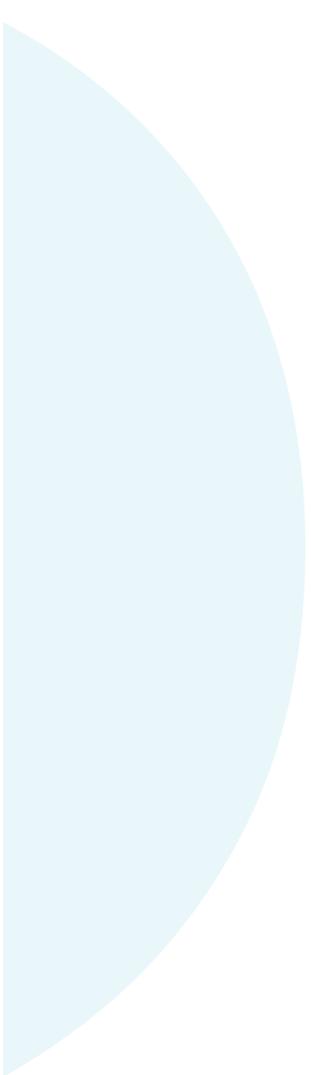
Cómo identificar a los pacientes con un riesgo de fallecimiento temprano, y potencialmente elegibles para TP es uno de los principales retos en la HAP actualmente. En la cohorte del REHAP estudiada el 10% de los pacientes fallecieron inesperadamente en clase funcional baja. Aunque su elegibilidad no puede ser firmemente descartada -algún paciente podía estar mal clasificado, presentar factores de mal pronóstico no recogidos en el REHAP o haber fallecido por una causa no relacionada con la HAP- la HAP es una causa bien establecida de muerte inesperada³. Se trata de un problema no resuelto a pesar de los repetidos

intentos de desarrollar escalas de valoración de gravedad para predecir el riesgo de mortalidad en estos pacientes ^{47;195}. La clase funcional sigue siendo considerada el predictor de mortalidad a largo plazo más robusto. Sin embargo, las muertes no esperadas en CF-OMS I-II ya han sido descritas previamente por otros registros nacionales como el americano REVEAL, que describe una mortalidad a 5 años del entre el 20 y el 29% en los pacientes que en el momento del diagnóstico se encontraban en CF-OMS II ¹²⁶. Se debe aceptar que aún no se dispone de herramientas fiables que identifiquen a los pacientes de riesgo en clase funcional baja y nos permitan optimizar el tratamiento precozmente. Una proporción significativa de pacientes incidentes fallecidos no trasplantados de nuestro estudio recibía tratamiento combinado o con prostanoides parenterales. A pesar de ello todos ellos permanecían en CF-OMS III-IV, lo que sugiere una mala respuesta al tratamiento médico que, como hemos visto en una parte previa de esta tesis, es de un valor pronóstico fundamental. Esta observación concuerda con lo descrito por el registro americano, en el que tan solo el 56% de los pacientes fallecidos por HAP y que estaban en clase IV recibían tratamiento con prostanoides parenterales ¹⁹⁰. Estos resultados sugieren que se debería mejorar este abordaje terapéutico poco intensivo sobre pacientes que están próximos al fallecimiento.

Los puntos fuertes de este estudio son la muestra de carácter nacional de pacientes incidentes, considerada representativa de la epidemiología de la HAP en España ⁷, el seguimiento prolongado y la detallada caracterización de la muestra, así como la relevancia del aspecto de la enfermedad estudiado. Sin embargo, se deben destacar las siguientes limitaciones: el REHAP es un registro voluntario, por lo que no todos los pacientes con HAP diagnosticados en España están incluidos; en cualquier caso, el REHAP estima una prevalencia global de la HAP en España de 19,2 casos por millón de habitantes adultos, muy similar a la reportada por otros registros nacionales ^{4;5;7}. Además, a pesar de que el REHAP recoge la mayor parte de las contraindicaciones de TP, es probable que algunos de los pacientes clasificados como elegibles tuvieran contraindicaciones no registradas; tampoco se ha considerado la posibilidad de que algún paciente pudiera haber rechazado voluntariamente trasplantarse, todo lo cual comporta una posible sobreestimación de la elegibilidad en el presente estudio.

En definitiva, el TP es un tratamiento bien establecido en pacientes con HAP, del que cabe esperar que la mitad de los pacientes estén vivos tras 5 años. No obstante, la mayor parte de los pacientes con HAP en España no ha podido ser tratado mediante un TP, a pesar de que persiste una elevada mortalidad en los pacientes graves bajo tratamiento médico.





CONCLUSIONES

Primer estudio

Existe una elevada incertidumbre sobre el pronóstico de la HAP al inicio de su tratamiento médico. La respuesta al tratamiento inicial es el factor pronóstico más importante.

Segundo estudio

El tratamiento combinado de inicio con iloprost inhalado y sildenafil oral en pacientes graves con HAP es una alternativa al tratamiento con epoprostenol endovenoso que presenta buenos resultados clínicos a largo plazo, mayor facilidad de aplicación, un buen perfil de seguridad.

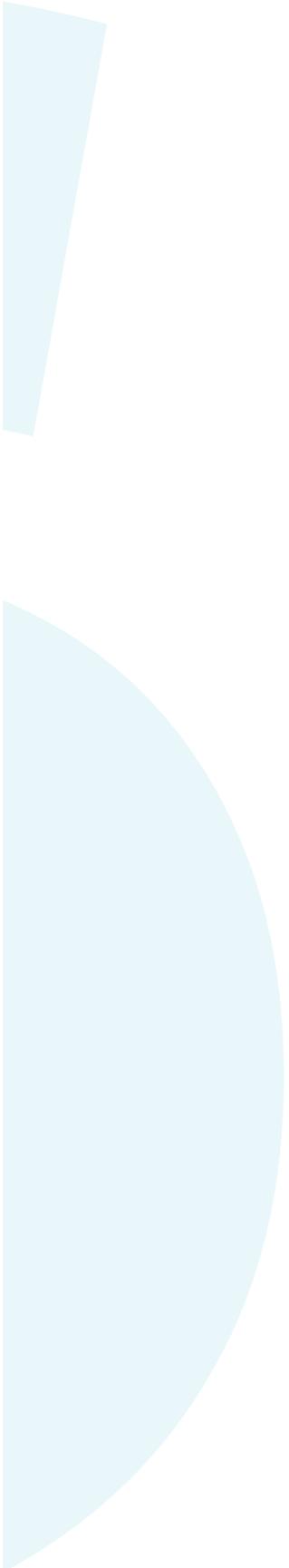
Tercer estudio

El TP en HAP es un tratamiento que, en pacientes seleccionados, posibilita una supervivencia a largo plazo comparable a otras indicaciones.

Cuarto estudio

En el registro español de hipertensión arterial pulmonar, un 5,2% de la población fue considerada elegible para trasplante pulmonar; la mitad fue finalmente intervenida. Establecer el pronóstico en pacientes con clase funcional baja es un problema no resuelto. Por último, considerar la elegibilidad para trasplante desde el momento del diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar aparece como la forma más segura de que finalmente el paciente tenga acceso a dicho tratamiento.





BIBLIOGRAFÍA

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2015 Aug 29.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D42-D50.
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-9.
5. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
6. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137: 376-87.
7. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012; 40(3): 596-603.
8. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D51-D59.
9. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
10. Zhang R, Dai LZ, Xie WP, Yu ZX, Wu BX, Pan L, et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Chest* 2011; 140(2): 301-9.
11. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H, et al. Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 132 (2): 373-9.
12. McGoon MD, Krichman A, Farber HW, Barst RJ, Raskob GE, Liou TG, et al. Design of the REVEAL registry for US patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(8): 923-31.
13. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013; 168(2): 871-80.
14. Martin AH, Plaza CM, Estirado de CE, Garcia de AM, Izquierdo MM, Posada dIP. [Clinical and analytical findings in patients with toxic oil syndrome. Study of a cohort of 758 patients]. *Rev Clin Esp* 2000; 200 (6): 305-9.
15. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl): D34-D41.
16. Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, Prince MA, Robbins IM, Hedges LK, et al. High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174 (5): 590-8.
17. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000; 37(10): 741-5.

18. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl): D13-D21.
19. Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, Abdalla SA, Rowell J, Machado RD, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2003; 40(12): 865-71.
20. Austin ED, Ma L, LeDuc C, Berman RE, Borczuk A, Phillips JA, III, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5(3): 336-43.
21. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 351-61.
22. Tenorio J, Navas P, Barrios E, Fernandez L, Nevado J, Quezada CA, et al. A founder EIF2AK4 mutation causes an aggressive form of pulmonary arterial hypertension in Iberian Gypsies. *Clin Genet* 2015; 88(6): 579-83.
23. Machado RD, Southgate L, Eichstaedt CA, Aldred MA, Austin ED, Best DH, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: A Current Perspective on Established and Emerging Molecular Genetic Defects. *Hum Mutat* 2015;36 (12): 1113-27.
24. Navas P, Tenorio J, Quezada CA, Barrios E, Gordo G, Arias P, et al. Molecular Analysis of BMPR2, TBX4, and KCNK3 and Genotype-Phenotype Correlations in Spanish Patients and Families With Idiopathic and Hereditary Pulmonary Arterial Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69 (11): 1011-9.
25. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(3): 261-72.
26. Guignabert C, Tu L, Girerd B, Ricard N, Huertas A, Montani D, et al. New molecular targets of pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: importance of endothelial communication. *Chest* 2015; 147(2): 529-37.
27. Ghofrani HA, Wilkins MW, Rich S. Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118(11): 1195-201.
28. Vachiery JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126): 313-20.
29. Brown LM, Chen H, Halpern S, Taichman D, McGoon MD, Farber HW, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest* 2011 Jul;140(1):19-26.
30. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013; 42 (6): 1575-85.
31. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. *Chest* 1998; 113 (5): 1250-6.
32. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2011; 70(4): 382-7.
33. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot CA, et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 40.

34. Peacock AJ, Vonk NA. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2013; 22 (130): 526-34.
35. (35) van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28(10): 1250-7.
36. Peacock AJ, Crawley S, McLure L, Blyth K, Vizza CD, Poscia R, et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7(1): 107-14.
37. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48(5): 680-4.
38. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7): 685-713.
39. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(12): 2546-52.
40. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(3): 252-7.
41. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24 (138): 642-52.
42. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D60-D72.
43. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; 142(2): 448-56.
44. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122(2): 156-63.
45. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D73-D81.
46. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39(3): 589-96.
47. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122(2): 164-72.
48. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141(2): 354-62.
49. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35(5): 1079-87.

50. Cogswell R, Kobashigawa E, McGlothlin D, Shaw R, De MT. Validation of the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) pulmonary hypertension prediction model in a unique population and utility in the prediction of long-term survival. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(11): 1165-70.
51. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, Barst RJ, Elliott CG, Gressin V, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46 (1): 152-64.
52. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36 (3): 549-55.
53. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2009; 84 (7): 586-92.
54. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 2013; 144 (1): 160-8.
55. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
56. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (2 Pt 1): 487-92.
57. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (13): 1192-201.
58. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012; 126(3): 349-56.
59. Frost AE, Langleben D, Oudiz R, Hill N, Horn E, McLaughlin V, et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascul Pharmacol* 2005; 43 (1): 36-9.
60. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): 48S-55S.
61. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 167 (4): 1193-8.
62. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106 (3): 319-24.
63. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, Vachiery JL, Lamotte M, Sharples L, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40 (6): 1410-9.
64. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40 (10): 1725-32.

65. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29 (2): 159-73.
66. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102 (8): 865-70.
67. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32 (2): 503-12.
68. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129 (5): 1313-21.
69. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15 (10 Pt 2): 1160-4.
70. Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011; 97 (8): 612-22.
71. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26 (6): 357-66.
72. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9 (6): 838-47.
73. Lindqvist P, Waldenstrom A, Henein M, Morner S, Kazzam E. Regional and global right ventricular function in healthy individuals aged 20-90 years: a pulsed Doppler tissue imaging study: Umea General Population Heart Study. *Echocardiography* 2005; 22 (4): 305-14.
74. Ghio S, Klersy C, Magrini G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010; 140 (3): 272-8.
75. Bradlow WM, Gibbs JS, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 6.
76. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (24): 2511-9.
77. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H, Condliffe R, Capener D, Hill C, et al. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012; 22 (3): 695-702.
78. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106 (12): 1477-82.
79. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (7): 1214-9.
80. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012; 40 (4): 881-5.
81. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfstenius H, Fischer A, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013; 22 (130): 535-42.

82. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJ, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34 (3): 669-75.
83. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40 (1): 84-92.
84. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70 (4): 580-7.
85. Roldan T, Landzberg MJ, Deicicchi DJ, Atay JK, Waxman AB. Anticoagulation in patients with pulmonary arterial hypertension: An update on current knowledge. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35 (2): 151-64.
86. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111 (23): 3105-11.
87. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61 (2): 227-37.
88. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358 (9288): 1119-23.
89. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346 (12): 896-903.
90. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114 (1): 48-54.
91. Galie N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9630): 2093-100.
92. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117 (23): 3010-9.
93. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (3): 529-35.
94. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 (9): 809-18.
95. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, Badesch DB, Galie N, Olschewski H, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009; 135 (1): 122-9.
96. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galie N, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest* 2011; 140 (5): 1274-83.
97. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2148-57.
98. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119 (22): 2894-903.

99. Oudiz RJ, Brundage BH, Galie N, Ghofrani HA, Simonneau G, Botros FT, et al. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (8): 768-74.
100. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 (4): 330-40.
101. Wharton J, Davie N, Upton PD, Yacoub MH, Polak JM, Morrell NW. Prostacyclin analogues differentially inhibit growth of distal and proximal human pulmonary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2000; 102 (25): 3130-6.
102. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995; 48(5): 890-6.
103. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112(7): 485-91.
104. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334 (5): 296-301.
105. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132 (6): 425-34.
106. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347 (5): 322-9.
107. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (6): 800-4.
108. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373 (26): 2522-33.
109. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
110. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31 (17): 2080-6.
111. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373 (9): 834-44.
112. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; 43 (6): 1691-7.
113. Hoeper MM, Markevych I, Spiekeroetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26 (5): 858-63.
114. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (2): 297-304.

115. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131 (4): 977-83.
116. Corris P, Degano B. Severe pulmonary arterial hypertension: treatment options and the bridge to transplantation. *Eur Respir Rev* 2014 Dec;23(134):488-97.
117. Davis SQ, Garrity ER, Jr. Organ allocation in lung transplant. *Chest* 2007; 132 (5): 1646-51.
118. Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant* 2006; 6 (5 Pt 2): 1212-27.
119. Chen H, Shiboski SC, Golden JA, Gould MK, Hays SR, Hoopes CW, et al. Impact of the lung allocation score on lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180 (5): 468-74.
120. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34 (1): 1-15.
121. Roman A, Ussetti P, Sole A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Guidelines for the selection of lung transplantation candidates. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 (6): 303-9.
122. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35 (10): 1170-84.
123. Fadel E, Mercier O, Mussot S, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Chapelier A, et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38 (3): 277-84.
124. de PM, Granton JT, McRae K, Pierre AF, Singer LG, Waddell TK, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143 (4): 910-8.
125. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, Nguyen D, Bhamra J, Bermudez C, et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 2008; 86 (4): 1116-22.
126. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le RE, et al. Five-year Outcomes of Patients Enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Disease Management (REVEAL). *Chest* 2015; 148 (4): 1043-54.
127. Zhang H, Li X, Huang J, Li H, Su Z, Wang J. Comparative Efficacy and Safety of Prostacyclin Analogs for Pulmonary Arterial Hypertension: A Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (4): e2575.
128. Sadushi-Kolici R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, Bonderman D, Schemper M, Klepetko W, et al. Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31 (7): 735-43.
129. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149 (8): 521-30.
130. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost A, et al. Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33 (7): 689-97.

131. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24 (3): 353-9.
132. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, Jais X, Montani D, Humbert M, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31 (2): 150-8.
133. Ghofrani A, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann intern med* 2002;136(7):515-22.
134. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (1): 158-64.
135. Gall H, Sommer N, Milger K, Richter MJ, Voswinckel R, Bandorski D, et al. Survival with sildenafil and inhaled iloprost in a cohort with pulmonary hypertension: an observational study. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 5.
136. Gomberg-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, Rich S. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96 (9): 1334-6.
137. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174 (11): 1257-63.
138. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28 (4): 691-4.
139. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30 (12): 1327-33.
140. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology* 2011; 120 (3): 157-65.
141. Igarashi A, Inoue S, Ishii T, Tsutani K, Watanabe H. Comparative Effectiveness of Oral Medications for Pulmonary Arterial Hypertension. *Int Heart J* 2016; 57 (4): 466-72.
142. Badiani B, Messori A. Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2016; 25 (1): 46-52.
143. Gottlieb J, Greer M, Sommerwerck U, Deuse T, Witt C, Schramm R, et al. Introduction of the lung allocation score in Germany. *Am J Transplant* 2014; 14 (6): 1318-27.
144. Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35 (4): 433-9.
145. Rajagopal K, Hoeper MM. State of the Art: Bridging to lung transplantation using artificial organ support technologies. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35 (12): 1385-98.
146. Squiers JJ, Lima B, DiMaio JM. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation therapy in adults: Fundamental principles and systematic review of the evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152 (1): 20-32.
147. Napp LC, Kuhn C, Hoeper MM, Vogel-Claussen J, Haverich A, Schafer A, et al. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol* 2016; 105 (4): 283-96.

148. Pereszlenyi A, Lang G, Steltzer H, Hetz H, Kocher A, Neuhauser P, et al. Bilateral lung transplantation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21 (5): 858-63.
149. Gregoric ID, Chandra D, Myers TJ, Scheinin SA, Loyalka P, Kar B. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to emergency heart-lung transplantation in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27 (4): 466-8.
150. Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139 (3): 765-73.
151. Hayes D, Jr., Whitson BA, Black SM, Preston TJ, Papadimos TJ, Tobias JD. Influence of age on survival in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation before lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34 (6): 832-8.
152. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (9): 1496-502.
153. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (12): 2119-25.
154. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (7): 1149-53.
155. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169 (4): 441-7.
156. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (11): 1292-7.
157. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; 151 (4): 851-5.
158. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (10): 2049-56.
159. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (18): 1915-22.
160. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (12): 1723-9.
161. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie JC, Naeije R, Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46 (2): 405-13.
162. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17 (7): 703-9.

- 163.** Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25 (7): 745-55.
- 164.** Lopez Meseguer M, Aguilar R, Bravo C, Monforte V, Dos L, Simeon CP, et al. Related risk factors in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The importance of response to treatment. *Open Journal of Respiratory Diseases* 2012; 2 (2): 17-24.
- 165.** Subias PE, Cano MJ, Flox A. [Medical treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Arch Bronconeumol* 2009; 45 Suppl 6: 35-9.
- 166.** Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 (4): 319-29.
- 167.** Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127-34.
- 168.** McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin, T et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 785-92S.
- 169.** Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-50.
- 170.** McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G, Nash P, Steen V. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 Suppl 3: iii25-iii31.
- 171.** Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 569-77.
- 172.** Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-63.
- 173.** Lopez-Meseguer M, Berastegui C, Monforte V, Bravo C, Domingo E, Roman A. Inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with severe pulmonary arterial hypertension delays the need for lung transplantation. *Transplant Proc.* 2013; 45(6): 2347-50.
- 174.** Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, Scarano M, Levantesi G, Tavazzi L, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J* 2007; 153 (6): 1037-47.
- 175.** Ahn HS, Foster M, Cable M, Pitts BJ, Sybertz EJ. Ca/CaM-stimulated and cGMP-specific phosphodiesterases in vascular and non-vascular tissues. *Adv Exp Med Biol* 1991; 308: 191-7.
- 176.** Wilkens H, Guth A, Konig J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104 (11): 1218-22.
- 177.** Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34 (10): 1264-77.

178. López-Meseguer M, Román A, Monforte V, Bravo C, Solé J, Morell F. Double-lung transplantation in 15 patients with pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol* 2009; 45 (8): 366-70.
179. Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, Guthrie TJ, Sweet SC, de la Morena M, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg* 2002; 73 (1): 209-17.
180. Conte JV, Borja MJ, Patel CB, Yang SC, Jhaveri RM, Orens JB. Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2001; 72 (5): 1673-9.
181. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26 (8): 782-95.
182. Thabut G, Mal H, Cerrina J, Dartevielle P, Dromer C, Velly JF, et al. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation: a multicenter analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (7): 786-91.
183. Bando K, Paradis IL, Similo S, Konishi H, Komatsu K, Zullo TG, et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. An analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110 (1): 4-13.
184. Sundaresan S, Trulock EP, Mohanakumar T, Cooper JD, Patterson GA. Prevalence and outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60 (5): 1341-6.
185. Bando K, Armitage JM, Paradis IL, Keenan RJ, Hardesty RL, Konishi H, et al. Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108 (6): 1056-65.
186. Kshetry VR, Kroshus TJ, Savik K, Hertz MI, Bolman RM. Primary pulmonary hypertension as a risk factor for the development of obliterative bronchiolitis in lung allograft recipients. *Chest* 1996; 110 (3): 704-9.
187. Lupinetti FM, Bolling SF, Bove EL, Brunsting LA, III, Crowley DC, Lynch JP, et al. Selective lung or heart-lung transplantation for pulmonary hypertension associated with congenital cardiac anomalies. *Ann Thorac Surg* 1994; 57 (6): 1545-8.
188. Yeoh TK, Kramer MR, Marshall S, Theodore J, Gibbons R, Valentine HA, et al. Changes in cardiac morphology and function following single-lung transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23 (1 Pt 2): 1226-7.
189. Kramer MR, Valentine HA, Marshall SE, Starnes VA, Theodore J. Recovery of the right ventricle after single-lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1994; 73 (7): 494-500.
190. Farber HW, Miller DP, Meltzer LA, McGoon MD. Treatment of patients with pulmonary arterial hypertension at the time of death or deterioration to functional class IV: insights from the REVEAL Registry. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32 (11): 1114-22.
191. Matesanz R, Marazuela R, Dominguez-Gil B, Coll E, Mahillo B, de la Rosa G. The 40 donors per million population plan: an action plan for improvement of organ donation and transplantation in Spain. *Transplant Proc* 2009; 41 (8): 3453-6.
192. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994; 121 (6): 409-15.
193. de PM, Granton JT, McRae K, Cypel M, Pierre A, Waddell TK, et al. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30 (9): 997-1002.

194. Hoeper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ;184 (10): 1114-24.
195. Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J* 2012; 40 (3): 604-11.





ANEXOS

Mortality-Related Risk Factors in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. The Importance of Response to Treatment*

Manuel Lopez-Meseguer^{1,2}, Río Aguilar^{3,4}, Carles Bravo^{1,2}, Víctor Monforte^{1,2}, Laura Dos⁵,
 Carmen P. Simeon⁶, Enric Domingo^{4,5}, Antonio Roman^{1,2#}

¹Respiratory Department Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

²Ciber Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

³Cardiology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain

⁴Department of Physiology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Cardiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁶Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Email: {manuelop, cbravo, vmonfort, ldos, cpsimeon, enrdomingo, #aroman}@vhebron.net, rioaguilar@pulso.com

Received January 17, 2012; revised February 10, 2012; accepted February 22, 2012

ABSTRACT

Background: Pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) are serious diseases with similar pathophysiologic aspects. The prognosis of patients with these conditions is highly uncertain, particularly incident cases. **Methods:** A Cox proportional hazards model was applied to a group of 85 patients (81% women, mean age 52 (18 - 82) years) with PAH (80%) and non-surgical CTEPH (20%) to evaluate risk factors for mortality. The following variables were included in the model: age, etiology, baseline 6-minute walk test (6 mWT), cardiac index, and improvement in the 6 mWT following initiation of first medical treatment. **Results:** In the multivariate analysis, the response to treatment, assessed by an improvement on the 6 mWT, was the most relevant prognostic factor in these patients (RR, 4.832 (95% CI, 1.888 - 12.364); $p = 0.001$). The remaining variables studied in this model had less influence on the prognosis: age > 50 years (RR, 0.744 (95% CI, 0.26 - 2.133); $p = 0.582$); etiology of connective tissue disease-associated PAH (RR, 3.145 (95% CI, 0.995-9.946); $p = 0.051$) or CTEPH (RR, 0.654 (95% CI, 0.179 - 2.387); $p = 0.521$) with respect to idiopathic PAH; baseline 6 mWT (RR, 1.173 (95% CI, 0.599 - 4.895); $p = 0.315$); or cardiac index (RR, 2.295 (95% CI, 0.793 - 6.642); $p = 0.125$). **Conclusions:** There is a high degree of uncertainty regarding the prognosis of PAH and CTEPH at the start of appropriate treatment. Our results support the idea that the initial treatment response is of paramount importance as prognostic factor in these patients.

Keywords: Pulmonary Arterial Hypertension; Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension; Survival; Risk Factors

1. Introduction

The incidence of pulmonary arterial hypertension (PAH) is estimated to be 1.1 cases per million [1], and its natural evolution leads to death at an average of 3 years from the time of the diagnosis [2]. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), re-

mains to be defined, but is estimated to be less than 1% to 4% of all cases of pulmonary embolism [3-5]. In non operable CTEPH patients, natural course of the disease is similar to that of PAH.

Because of these low incidences, it is difficult to assemble large groups of patients to better study their prognoses. Classically, attempts to establish the prognosis are based on an analysis of the patients' baseline clinical, functional, and hemodynamic features [2,6]. Exercise capacity and cardiac index (CI) are well-recog-

*COI disclosure: None of the authors have any conflicts of interests to disclose relating this study.

#Corresponding author.

nized prognostic factors. Nonetheless, the course of each individual patient remains highly uncertain at the time of the diagnosis. There is some evidence that the response to treatment with epoprostenol has an impact on survival [7,8]. We hypothesized that the patient's initial response to the first specific treatment prescribed for PAH has an important influence on prognosis. To investigate this idea, a study of risk factors for mortality was carried out in a group of PAH and CTEPH patients, all of whom received medical treatment for their disease following a similar scheme.

2. Patients and Methods

A retrospective study was performed including 85 adult patients, (69 (81%) women, mean age at onset of symptoms: 52 (18 - 82) years) diagnosed with PAH classified as group I (idiopathic PAH (IPAH) and connective tissue disease-associated PAH (CTD-PAH)) and group IV (CTEPH) according to the latest Pulmonary Hypertension Classification [9], and followed-up in Hospital Universitari Vall d'Hebron between April 1995 and December 2009 (minimum follow-up, 6 months). Fifty (58.8%) patients had IPAH, 18 (21.2%) had CTD-PAH (17 scleroderma and 1 mixed connective tissue disease), and 17 (20%) had inoperable CTEPH treated with specific medical treatment for PAH.

The diagnosis of both PAH and CTEPH was based on hemodynamic criteria: mean resting pulmonary artery pressure higher than 25 mmHg and mean pulmonary capillary pressure lower than 15 mmHg on right heart catheterization [9]. For the survival analysis, the date when catheterization was performed was considered the date of the diagnosis. All patients had received their first specific treatment for PAH in our unit, which enabled us to study their initial treatment response. The present study has the approval of the IRB of our centre (CEIC Hospital Universitari Vall d'Hebron. Approved in the acta #190; July 29, 2011).

Statistical Analysis

Mortality risk factors were evaluated through a Cox proportional hazards model designed to assess the predictive capacity for mortality of 4 blocks of clinically differentiated variables that were included in the model in successive steps. An attempt was made to reproduce the true disease history from the time when patients first consulted and their functional capacity and hemodynamic status are determined, up to the time when treatment is started and the patients' response is evaluated. In the first block of the analysis, age and etiology were included as clinical variables. The second incorporated the baseline functional capacity determined with the six-minute walk test (6 mWT). The third added the CI obtained during

diagnostic catheterization, and the fourth included the response to the first specific treatment patients received, defined by the improvement on the 6 mWT in the first 6 to 8 weeks following the start of treatment. For the purposes of the study, a positive treatment response was established when there was any increase between the baseline 6 mWT and the first follow up one after starting treatment.

The variables *age*, *distance walked*, and *CI* were categorized into 2 groups, using the medians of the results obtained as the cut-off value; the variable *etiology* was categorized into 3 groups (IPAH, CTD-PAH, and CTEPH), with IPAH being the reference group (Table 2).

The data analysis was performed with SPSS, 17.0. Descriptive data are presented as the mean and/or standard deviation. The Kaplan-Meier method was used to calculate survival and Cox proportional hazards regression model to analyze risk factors for mortality. Relative risk (RR) is expressed with the corresponding 95% confidence interval (95% CI). Significance was set at $p < 0.05$ for all the tests used.

3. Results

Of the 85 patients, 69 (81%) were women, and the mean age was 52 (18 - 82) years. The mean interval from the onset of symptoms to the diagnosis was 20 (median 14) months. Functional and hemodynamic status are shown in Table 1.

Specific PAH treatment was started in 65 incident patients (77%) and in 20 (23%) prevalent patients that were diagnosed before 2002, when the first specific drugs for this condition were approved. Seventy-six patients were started on monotherapy: 44 (51.7%) with an endothelin receptor antagonist, 17 (20%) with phosphodiesterase-5 inhibitor, 6 (7%) with epoprostenol, 2 (2.4%) with inhaled iloprost and 1 (1.2%) with subcutaneous treprostinil; and 6 (7%) with a positive vasoreactivity test, with calcium channel blockers. Nine patients with severe disease were initially treated with a combination of inhaled iloprost plus sildenafil or bosentan.

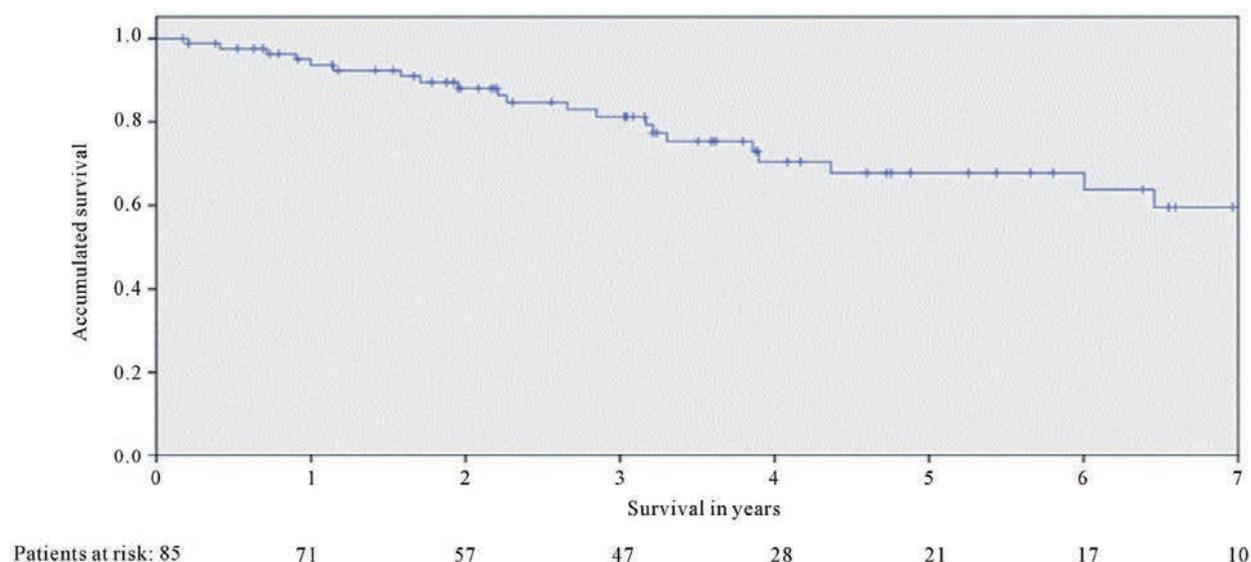
At study end 22 (25.8%) patients had stopped follow-up for the following reasons: 2 (2.3%) lung transplant, 3 (3.5%) had withdrawn from follow-up, 17 (20%) had died. The mean duration of follow-up was 45.8 (median: 37.5) months (Figure 1).

The analysis of risk factors for mortality is presented in Table 2. In the univariate analysis neither of the elements in the first block had an effect on mortality. Younger patients did not have a lower risk of death (RR, 0.738 (95% CI, 0.316 - 1.724); $p = 0.482$), and there were no significant differences in survival according to the etiology: CTD-PAH patients presented an RR of 2.329 (95% CI, 0.838 - 6.473) and those with CTEPH an

Table 1. Baseline information.

	All (n: 85)	IPAH (n: 50)	CTD-PAH (n: 18)	CTPH (n: 17)
Gender ♀ (%)	81	72	100	82
Age at diagnosis (years)	51.4 (r: 18 - 82)	46.8 (r: 18 - 82)	55.6 (r: 18 - 78)	60.6 (r: 27 - 81)
Time to diagnosis (months)	20 ± 27	22 ± 32	15.3 ± 10	23 ± 24
BMI (Kg/cm²)	26.5 ± 5.9	26.5 ± 6	23.8 ± 4.2	29 ± 4.3
NYHA	I (%)	2	4	0
	II (%)	11	8	17
	III (%)	76	72	78
	IV (%)	11	16	5
Lung function	FVC (%)	75 ± 20	80 ± 19	72 ± 19
	FEV ₁ (%)	79 ± 19	83 ± 18	78 ± 20
	DLCO (%)	59 ± 21	61 ± 22	48 ± 13
Baseline 6 mWT(m)	273 ± 117	291 ± 127	247 ± 102	247 ± 91
Echocardiography	PAP _s (mmHg)	81 (r: 46 - 136)	82 (r: 53 - 136)	75 (r: 52 - 128)
	PAP _m (mmHg)	49 ± 15 (r: 28 - 91)	52 ± 16.6 (r: 29 - 91)	43 ± 9.8 (r: 28 - 64)
Hemodynamics	CO (l/min)	3.6 ± 1.2 (r: 2.1 - 8.3)	3.7 ± 1.2 (r: 2.1 - 7)	3.8 ± 1.5 (r: 2.2 - 8.3)
	CI (l/min·m ²)	2.2 ± 0.7 (r: 1.3 - 4.6)	2.2 ± 0.6 (r: 1.3 - 3.9)	2.5 ± 0.9 (r: 1.6 - 4.6)
	PVR (WU)	13.5 ± 5.3 (r: 5 - 38)	14.2 ± 6 (r: 5 - 38)	12 ± 3.5 (r: 6 - 19)

BMI: body mass index; NYHA FC: New York Heart Association functional class; FVC: forced vital capacity; FEV₁: Forced expiratory volume in the first second; DLCO: Diffusion lung capacity for carbon monoxide; PAP_m: mean pulmonary artery pressure; CO: cardiac output; PVR: pulmonary vascular resistance; WU: Wood units.

**Figure 1. Survival of a group of 85 patients (68 PAH and 17 CTPH).**

RR of 1.168 (95% CI, 0.375 - 3.644), with p values of 0.105 and 0.789, respectively, relative to those with a diagnosis of IPAH. Univariate analysis of the second

block, involving functional capacity at baseline measured by the 6 mWT, showed no differences in mortality risk in patients who walked a shorter distance than the median

Table 2. Cox proportional hazards regression model.

Cox Proportional Hazards Regression Model														
Variables	Cut-off (median)	n	Death-transplant	Cumulative probability of survival (Kaplan-Meier)								Log Rank Breslow (p)	Cross HR Crude mortality rates (95% CI)	Cross HR Adjusted mortality rates (95% CI)
				2 years		4 years		6 years		8 years				
				%	SE	%	SE	%	SE	%	SE			
Age, y	>50	42	11	88.1	0.057	71.4	0.089	65.5	0.099	40.9	0.153	LR: 0.481 B: 0.869 p 0.482	1	1
	<50	43	11	87.6	0.052	69.5	0.084	69.5	0.084	69.5	0.084		0.738 (0.316 - 1.724)	0.744 (0.26 - 2.133)
Etiology	IPAH	50	12	91.1	0.043	72.1	0.078	72.1	0.078	66.5	0.089	LR: 0.243 B: 0.26 p 0.105	1	1
	CTD-PAH	18	6	75.5	0.107	67.1	0.124	44.7	0.2	-	-		2.329 (0.838 - 6.473)	3.145 (0.995 - 9.946)
	CTEPH	17	4	93.8	0.061	74.6	0.132	74.6	0.132	49.7	0.221		1.168 (0.375 - 3.644)	0.654 (0.179 - 2.387)
6 mWT, m	>288	42	12	92.4	0.042	76.5	0.082	71.4	0.091	63.4	0.11	LR: 0.207 B: 0.063 p 0.213	1	1
	<288	43	10	83.3	0.063	62.7	0.093	54.9	0.11	54.9	0.11		1.708 (0.736 - 3.967)	1.173 (0.599 - 4.895)
Cardiac Index, L/min/m ²	>2	42	12	90.2	0.046	80.8	0.067	76.3	0.077	69.4	0.096	LR: 0.068 B: 0.097 p 0.075	1	1
	<2	43	10	86	0.059	55.6	0.109	55.6	0.109	44.5	0.132		2.207 (0.924 - 5.273)	2.295 (0.793 - 6.642)
Improvement 6 mWT with specific therapy	Si	51	8	97.9	0.021	78.8	0.073	78.8	0.073	78.8	0.073	LR: 0.003 B: 0.003 p 0.005	1	1
	No	34	14	72.1	0.085	57	0.104	49.9	0.113	29.9	0.129		3.438 (1.439 - 8.214)	4.832 (1.888 - 12.364)

6 mWT: 6-minute walk test; CTD-PAH: connective tissue disease-associated pulmonary artery hypertension; CTEPH: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; SE: Standard error; HR: hazard ratio; IPAH: idiopathic pulmonary artery hypertension.

(RR, 1.708 (95% CI, 0.736 - 3.967); p = 0.213). In the third block, containing information on hemodynamic status provided by the CI, patients with an index lower than 2 L/min/m² did not have a significant higher risk of mortality (RR, 2.207 (95% CI, 0.924 - 5.273); p = 0.075). The last block, which assessed the influence on survival of the treatment response as determined by any increase in the distance covered in the 6 mWT, showed that patients did not improve their 6 mWT following the start of specific treatment had a much higher risk of mortality than those who were able to walk a longer distance than at baseline (RR, 3.438 (95% CI, 1.439 - 8.214); p = 0.005).

In the multivariate analysis, the block 1 variables again showed no effect, with younger patients presenting an RR of 0.744 (95% CI, 0.26 - 2.133) (p = 0.582) and the etiologies as follows: CTD-PAH yielded an RR of 3.145 (95% CI, 0.995 - 9.946) (p = 0.051) and CTEPH an RR of 0.654 (95% CI, 0.179 - 2.387) (p = 0.521) with respect to patients with IPAH. Neither the baseline 6 mWT results (RR, 1.173 (95% CI, 0.599 - 4.895); p = 0.315) nor the CI results (RR, 2.295 (95% CI, 0.793 - 6.642); p =

0.125) showed prognostic power in the multivariate model. The variable *response to treatment*, maintained a strong predictive capacity for mortality (RR, 4.832 (95% CI, 1.888 - 12.364); p = 0.001) (Figure 2). Among the 51 (60%) patients who improved their 6 mWT after onset of treatment, the mean increase in the 6-min walk distance was 110m from baseline (259 ± 123 m) to the first follow up visit (369 ± 87 m). The mean increase in the distance walked was greater for patients who were initially in NYHA functional class IV (199 m) than for patients in class III (26 m), but the absolute distance walked remained lower (272 ± 120m vs. 307 ± 138 m). Among the 34 (40%) patients that didn't improve after being treated they experienced a mean decrease in the distance walked of 64m from baseline (293 ± 106 m) to the first follow up visit (229 ± 149 m).

The chi-square value for the incremental predictive capacity of each block of variables based on the log likelihood ratio is shown in Figure 3. At the initial visit, in which only the clinical information is available, represented here by the age and diagnosis, a very high degree of uncertainty is evident (χ^2 , 2.94; p = 0.401). There was

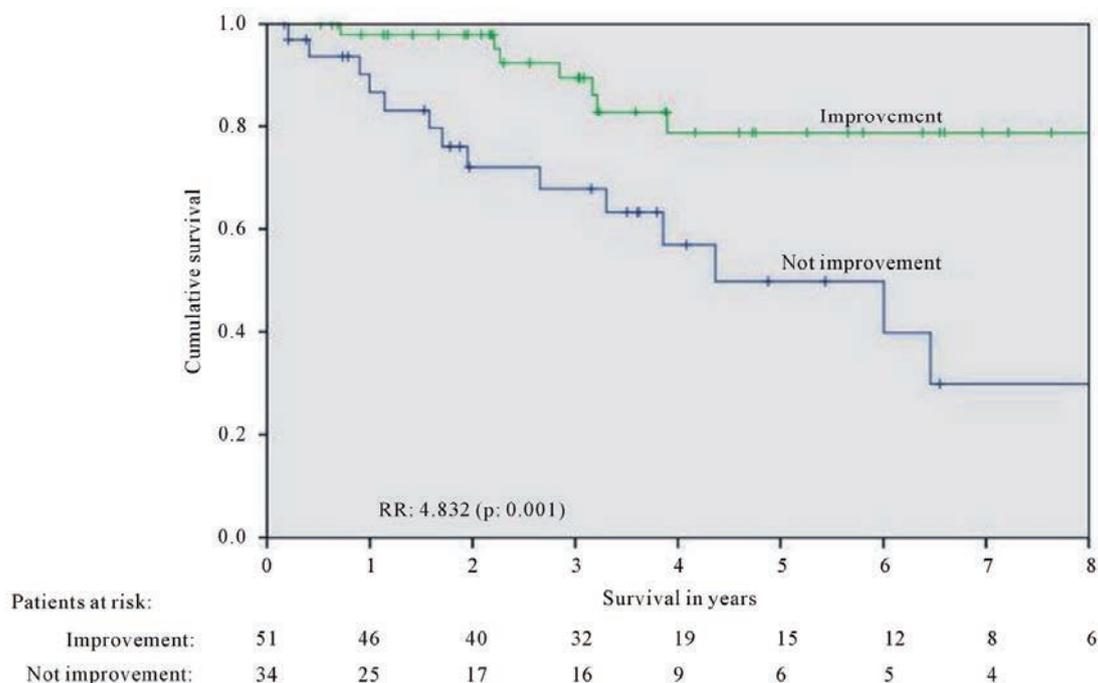


Figure 2. Compared survival in patients with PAH and CTPH according to their response to therapy measured by improvement in 6 mWT.

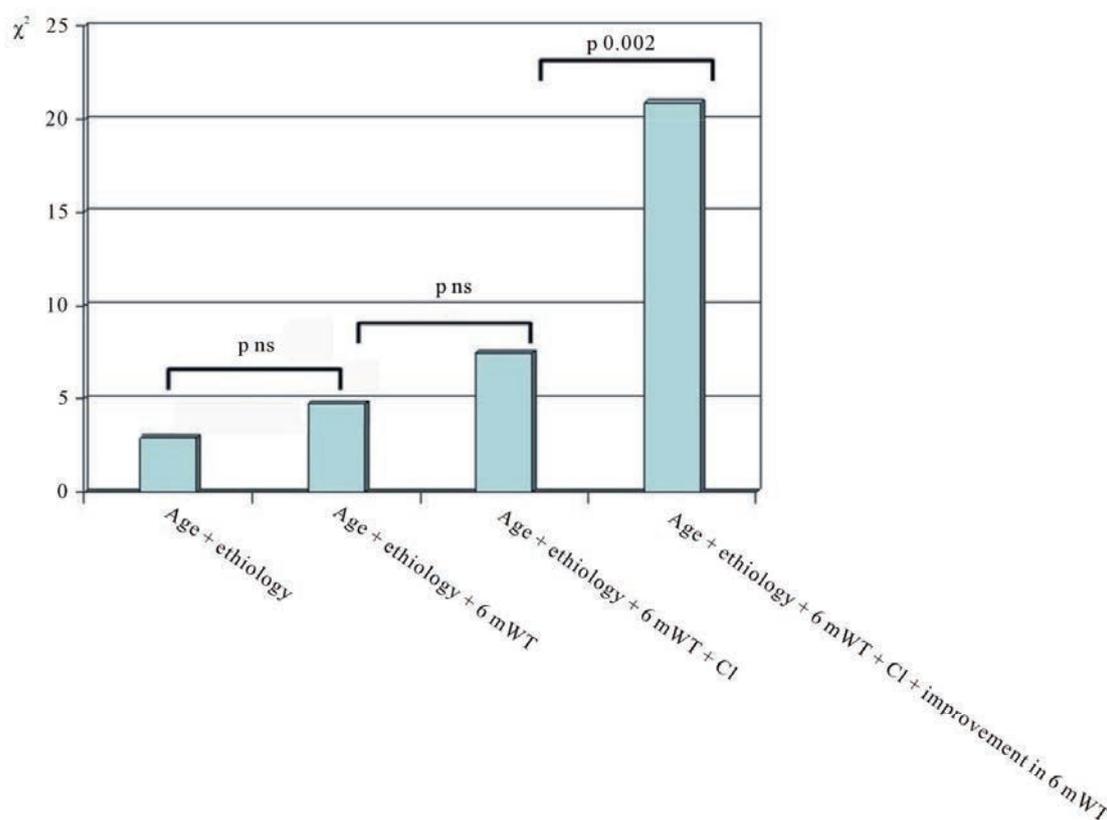


Figure 3. Progressive incremental predictive value of this model.

only a slight improvement when additional information on the functional status (6 mWT) (χ^2 , 4.648; $p = 0.325$) and hemodynamic status (CI) (χ^2 , 7.49; $p = 0.187$) was provided. The predictive power significantly increased, however, when the last block with information on the disease follow-up and response to treatment was introduced (χ^2 , 20.873; $p = 0.002$).

4. Discussion

This study attempts to clarify the factors predictive of the prognosis in PAH and in a subgroup of CTEPH patients who had an indication for medical treatment similar to those with PAH. The model was designed to define the reliability with which the prognosis of PAH can be estimated according to the information available at each phase of the disease management. The most striking finding is the prognostic value of the response to the first specific treatment, measured by an increase in the distance walked in the 6 mWT. Patients who showed no improvement in the 6 mWT had an almost 5-fold higher risk of death (RR, 4.8) than those who showed any increase. The development of specific therapies for PAH over the last decade has surely improved the prognosis of patients with this condition [10,11]. Nonetheless, uncertainty regarding the prognosis remains high, and the baseline clinical and hemodynamic parameters do not suffice as reliable predictive factors.

When a patient is seen for the first time and the clinical data are analyzed, the physician may consider that advanced age or a diagnosis of CTD-PAH would indicate a poorer prognosis. It is known the PAH presents a poorer prognosis at both extreme ages of life [12,13]. A poorer prognosis has also been described in CTD-PAH with respect to IPAH [14,15]. In our model these factors had no impact on risk, although in the case of CTD-PAH, the RR may have reached significance if the sample size were larger. However, the results obtained allow reasonable speculation that these factors carry less weight for the prognosis than the response to treatment.

Baseline functional status was measured by the distance covered in the 6 mWT, as it is a well-recognized prognostic factor in PAH, reported in several articles published in the 1990s [7,8,16]. New York Health Association functional class was not analysed in order to avoid interferences with distance walked in the Cox model due to the clear and well known correlation of these two parameters. Based on this information, the regulatory agencies have considered changes in the patients' exercise capacity as a surrogate endpoint for survival, and this has enabled clinical development of specific drugs for PAH. The results from clinical trials also confirmed that patients who can walk farther, live longer, and this fact was used to evaluate the optimal response to treatment in

clinical practice guidelines. Thus, it has been established that patients able to walk less than 300 m in the 6 mWT have a poor prognosis, and those able to walk more than 500 m have a good prognosis [9]. We found no differences in the prognosis related to the baseline 6 mWT, possibly because our model contained other factors that were more important.

Other available data at the time of the diagnosis is the baseline hemodynamic study. The CI, one of the measures recorded in this study, was first described to be an important prognostic factor in PAH at the beginning of the 1990s [2] and later studies supported its value [7-9]. The fact that we did not observe differences in survival according to the CI may be due to an insufficient sample size and because of the lower weight of this factor in comparison to the improvement following treatment initiation.

The most relevant result from this study is that the predictive factor with the greatest influence on survival of PAH is the patients' response to the first specific treatment received, established as any improvement in the distance walked in the first 6 mWT performed following treatment initiation. A key related question that currently remains unresolved is what would be the minimum improvement on the 6 mWT that has an impact on survival. In this sense, Sitbon *et al.* [7] evaluated treatment response as measured by improvements in the NYHA functional class and the 6 mWT in a group of 178 patients diagnosed with IPAH in functional class III or IV, treated with epoprostenol and evaluated at 3 months. The authors reported better survival in patients who walked a greater distance than the group mean (380 m) in the 6 mWT at 3 months after starting treatment. There were, however, no differences in survival related to the magnitude of the increase in distance walked: patients who improved to a great degree (>112 m) and those who improved less (<112 m) presented similar survival. One of the objectives at the start of treatment in these patients is to achieve the greatest possible increase in the distance covered in the 6 mWT. Nonetheless, based on the available information, it is not clear that there is a correlation between the magnitude of the improvement and survival; hence, we can assume that any increase in the distance walked has a positive impact on survival. Our results support this concept. Patients who showed no improvement in exercise capacity after starting treatment had a nearly 5-fold higher risk of mortality on average, than those who did. Our model illustrates how the uncertainty regarding the prognosis of PAH decreases as additional information about the patient is obtained. However, the initial response to treatment seems to carry a great deal of weight for establishing the prognosis in this patient population.

The decision to include patients from groups I and IV

of the Pulmonary Hypertension Classification was made for two reasons. First, CTEPH shares certain pathophysiologic characteristics with PAH in terms of pulmonary vasculature remodeling, which is known to occur even in patients who show macroscopic resolution of the clot [17]. Furthermore, some patients with CTEPH in whom endarterectomy is not indicated respond to specific PAH therapy, an alternative treatment for CTEPH that has been tested in clinical trials [18,19]. Lastly, according to our data, survival in CTEPH is similar to that in PAH.

The main limitations of this study are its retrospective nature, a relatively small sample size, and the fact that it was carried out in a single center. Furthermore, we cannot know whether other variables related to treatment response such as hemodynamic parameters or biomarkers are also relevant to the prognosis. Validation of this model of risk predictors in a larger sample would be advisable. Future prospective studies particularly multicenter studies, in which substantial patient groups can be assembled, will be important to determine the value of these results.

In conclusion, the proportional risks model used in this study demonstrated the high degree of uncertainty regarding the prognosis of PAH and CTEPH at the start of medical treatment, and showed that the data related to treatment response are of value in estimating the prognosis of the disease.

REFERENCES

- [1] A. E. Frost, D. B. Badesch, R. J. Barst, R. L. Benza, C. G. Elliott, H. W. Farber, *et al.*, "The Changing Picture of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension in the United States: How REVEAL Differs from Historic and Non-US Contemporary Registries," *Chest*, Vol. 139, No. 1, 2011, pp. 128-137. [doi:10.1378/chest.10-0075](https://doi.org/10.1378/chest.10-0075)
- [2] G. E. D'Alonzo, R. J. Barst, S. M. Ayres, E. H. Bergofsky, B. H. Brundage, K. M. Detre, *et al.*, "Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Results from a National Prospective Registry," *Annals of Internal Medicine*, Vol. 115, No. 5, 1991, pp. 343-349.
- [3] V. Pengo, A. W. Lensing, M. H. Prins, A. Marchiori, B. L. Davidson, F. Tiozzo, *et al.*, "Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism," *The New England Journal of Medicine*, Vol. 350, No. 22, 2004, pp. 2257-2264. [doi:10.1056/NEJMoa032274](https://doi.org/10.1056/NEJMoa032274)
- [4] D. Poli, E. Grifoni, E. Antonucci, C. Arcangeli, D. Prisco, R. Abbate, *et al.*, "Incidence of Recurrent Venous Thromboembolism and of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Patients after a First Episode of Pulmonary Embolism," *Journal of Thrombosis Thrombolysis*, Vol. 30, No. 3, 2010, pp. 294-299. [doi:10.1007/s11239-010-0452-x](https://doi.org/10.1007/s11239-010-0452-x)
- [5] C. Becattini, G. Agnelli, R. Pesavento, M. Silingardi, R. Poggio, M. R. Taliani, *et al.*, "Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after a First Episode of Pulmonary Embolism," *Chest*, Vol. 130, No. 1, 2006, pp. 172-175. [doi:10.1378/chest.130.1.172](https://doi.org/10.1378/chest.130.1.172)
- [6] D. B. Badesch, H. C. Champion, M. A. Sanchez, M. M. Hoeper, J. E. Loyd, A. Manes, *et al.*, "Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension," *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 54, No. 1, 2009, pp. S55-S66. [doi:10.1016/j.jacc.2009.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.011)
- [7] O. Sitbon, M. Humbert, H. Nunes, F. Parent, G. Garcia, P. Herve, *et al.*, "Long-Term Intravenous Epoprostenol Infusion in Primary Pulmonary Hypertension: Prognostic Factors and Survival," *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 40, No. 4, 2002, pp. 780-788. [doi:10.1016/S0735-1097\(02\)02012-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02012-0)
- [8] V. V. McLaughlin, A. Shillington and S. Rich. "Clinical Investigation and Reports Survival in Primary Pulmonary Hypertension: The Impact of Epoprostenol Therapy," *Circulation*, Vol. 106, No. 12, 2002, pp. 1477-1482. [doi:10.1161/01.CIR.0000029100.82385.58](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000029100.82385.58)
- [9] N. Galie, M. M. Hoeper, M. Humbert, A. Torbicki, J. L. Vachiery, J. A. Barbera, *et al.*, "Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension," *European Respiratory Journal*, Vol. 34, No. 6, 2009, pp. 1219-1263. [doi:10.1183/09031936.00139009](https://doi.org/10.1183/09031936.00139009)
- [10] N. Galie, A. Manes, L. Negro, M. Palazzini, M. L. Bacchi-Reggiani and A. Branzi, "A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Pulmonary Arterial Hypertension," *European Heart Journal*, Vol. 30, No. 4, 2009, pp. 394-403. [doi:10.1093/eurheartj/ehp022](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp022)
- [11] A. Macchia, R. Marchioli, G. Tognoni, M. Scarano, R. Marfisi, L. Tavazzi, *et al.*, "Systematic Review of Trials Using Vasodilators in Pulmonary Arterial Hypertension: Why a New Approach Is Needed," *American Heart Journal*, Vol. 159, No. 2, 2010, pp. 245-257. [doi:10.1016/j.ahj.2009.11.028](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.11.028)
- [12] V. V. McLaughlin, K. W. Presberg, R. L. Doyle, S. H. Abman, D. C. McCrory, T. Fortin, *et al.*, "Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines," *Chest*, Vol. 126, No. 1, 2004, pp. 78S-92S. [doi:10.1378/chest.126.1_suppl.78S](https://doi.org/10.1378/chest.126.1_suppl.78S)
- [13] S. M. Kawut, D. B. Taichman, C. L. Archer-Chicko, H. I. Palevsky and S. E. Kimmel, "Hemodynamics and Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Related to Systemic Sclerosis," *Chest*, Vol. 123, No. 2, 2003, pp. 344-350. [doi:10.1378/chest.123.2.344](https://doi.org/10.1378/chest.123.2.344)
- [14] V. McLaughlin, M. Humbert, G. Coghlan, P. Nash and V. Steen, "Pulmonary Arterial Hypertension: The Most Devastating Vascular Complication of Systemic Sclerosis," *Rheumatology*, Vol. 48, No. 3, 2009, pp. iii25-iii31. [doi:10.1093/rheumatology/kep107](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep107)
- [15] S. C. Mathai, L. K. Hummers, H. C. Champion, F. M. Wigley, A. Zaiman, P. M. Hassoun, *et al.*, "Survival in Pulmonary Hypertension Associated with the Scleroderma Spectrum of Diseases: Impact of Interstitial Lung Disease," *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 60, No. 2, 2009, pp. 569-577. [doi:10.1002/art.24267](https://doi.org/10.1002/art.24267)
- [16] S. Miyamoto, N. Nagaya, T. Satoh, S. Kyotani, F. Sakamaki, M. Fujita, *et al.*, "Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-Minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Comparison with Car-

- diopulmonary Exercise Testing,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 161, No. 2, 2000, pp. 487-492.
- [17] P. E. Subias, M. J. Cano and A. Flox, “Medical Treatment in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension,” *Archivos De Bronconeumologia*, Vol. 45, No. 6, 2009, pp. 35-39.
- [18] X. Jais, A. M. D’Armini, P. Jansa, A. Torbicki, M. Delcroix, H. A. Ghofrani, *et al.*, “Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension), a Randomized, Placebo-controlled Trial,” *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 52, No. 25, 2008, pp. 2127-2134.
- [19] H. Olschewski, G. Simonneau, N. Galie, T. Higenbottam, R. Naeije, L. J. Rubin, *et al.*, “Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension,” *The New England Journal of Medicine*, Vol. 347, No. 5, 2002, pp. 322-329.
[doi:10.1056/NEJMoa020204](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020204)



ELSEVIER

Inhaled Iloprost Plus Oral Sildenafil in Patients With Severe Pulmonary Arterial Hypertension Delays the Need for Lung Transplantation

M. Lopez-Meseguer, C. Berastegui, V. Monforte, C. Bravo, E. Domingo, and A. Roman

ABSTRACT

Background. Accepted treatment for severe pulmonary arterial hypertension (PAH) includes intravenous epoprostenol and lung transplantation (LT). Inhaled iloprost plus oral sildenafil (Ilo-Sil) is an alternative strategy that may also delay the need for LT.

Patients and Methods. This was a long-term descriptive study in eight patients with PAH functional class (FC) IV with right heart failure, four of them potential candidates for LT, who were treated with Ilo-Sil as an alternative to epoprostenol.

Results. At the start of the study, patients (seven women; mean age, 43.8 [range, 34–66] years) were in FC IV and unable to perform the 6-minute walk test. Mean cardiac index was 1.9 (range, 1.4–2.1) L/min/m². Treatment with Ilo-Sil provoked a rapid and sustained improvement; mean walking distance at 3 months was 322 ± 90 m and no patient remained in FC IV. Survival at 1 and 5 years was 100% and 75%, respectively. Of the four potential LT candidates, one underwent transplantation after 6.8 years and one died after 1.2 years.

Conclusions. These results suggest that therapy with Ilo-Sil represents an acceptable alternative in patients with severe and unstable PAH.

PULMONARY arterial hypertension (PAH) is a rare and life-threatening disease. Management of patients with severe PAH is particularly challenging, and information from clinical trials is scarce. Most clinical trials that have studied PAH treatment have included only small numbers of patients with PAH in functional class (FC) IV. Furthermore, there may be a bias toward including those patients with stable rather than unstable disease.¹ Among those trials that have included the most patients with PAH in FC IV are a study of epoprostenol in idiopathic PAH (22 patients [26%] in FC IV),² a trial of epoprostenol in scleroderma (19 patients [17%] in FC IV),³ and the Aerosolized Randomized Iloprost (AIR) study of iloprost (84 patients [40%] in FC IV).⁴ In other published studies, the proportion of patients in FC IV ranges between 0^{5,6} and 12%.⁷ Given that the largest amount of data on treatment of PAH in FC IV is for epoprostenol, it is not surprising that the current consensus guidelines recommend this drug for treatment of this subgroup of patients⁸; nevertheless, the evidence provided by these studies appears insufficient to reach a definitive conclusion on how to treat this group of patients.

An alternative to monotherapy with intravenous epoprostenol is combination therapy.⁸ Inhaled iloprost and oral

sildenafil (Ilo-Sil) acts on different pathways that interact synergistically, allowing the persistence of mediators of vasodilation in pulmonary arteries.^{9,10} Studies of this combination in small groups of seriously ill patients with PAH have been published, with promising results.^{9,11}

Lung transplantation (LT) must be considered in patients in FC IV at the same time that medical therapy is optimized, as current guidelines recommend.^{8,12} Early uncontrolled studies with epoprostenol show some efficacy in rescuing

From the Respiratory Department (M.L.-M., C.B., V.M., C.B., A.R.), Institute of Research, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma of Barcelona, Barcelona; Ciber Enfermedades Respiratorias (CIBERES; M.L.-M., C.B., V.M., C.B., A.R.), Instituto de Salud Carlos III, Madrid; Cardiology Department (E.D.), Institute of Research, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma of Barcelona, Barcelona; and Department of Physiology (E.D.), Universitat Autònoma of Barcelona, Barcelona, Spain.

Address reprint requests to Antonio Roman, Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain. E-mail: aroman@vhebron.net

patients from this critical situation, but a considerable number of patients do not respond to it and need to be listed for urgent LT.¹³

Herein we tested an alternative long-term treatment strategy with Ilo-Sil in eight selected patients with PAH in FC IV suffering from serious right-sided heart failure.

PATIENTS AND METHODS

Eight patients (seven women; 43.8 [range, 34–66] years), with PAH in FC IV for whom treatment with Ilo-Sil was indicated were enrolled in the study. PAH was diagnosed in all eight patients using right-sided heart catheterization. The first patient was enrolled in December 2002 and the last patient was included in March 2007. Follow-up ended in October 2011. Patients considered for study inclusion had a diagnosis of PAH and were suffering from right-sided heart failure with severe hypoxia with high requirements of oxygen. In that period of time, twenty nine patients started treatment with prostaglandins. Fifteen of them received intravenous or subcutaneous prostaglandins, while fourteen received inhaled Iloprost. Eight of these fourteen patients were included in the present study, as they met inclusion criteria. Five of them were prescribed Ilo-Sil in the hospital in which they were diagnosed, as recommended by us, their reference center for PAH, as it was considered that the clinical situation justified the start of treatment and that their condition was too serious to transfer them to our center. Quantitative variables in this study are expressed as the mean, with ranges and median values provided as appropriate. Qualitative variables are expressed as frequency and proportion.

RESULTS

At the time of starting Ilo-Sil therapy, all patients were categorized as having PAH in FC IV and presented signs of right ventricular failure. None of the patients was able to perform the 6-minute walk test (6MWT) owing to their critical state of health and need of high-dose oxygen therapy for hypoxaemia. The patients' basic characteristics are summarized in Table 1. In 6 (75%) patients, Ilo-Sil was started at the time of diagnosis of the disease as the first treatment (incident patients); in the other 2 (25%) patients, diagnosis had taken place 1.8 and 6 years previously, and both were undergoing treatment with bosentan, which was withdrawn prior to the start of treatment with Ilo-Sil (prevalent patients).

Functional improvement is shown in Figs 1 and 2. Figure 1 shows the change in FC in each patient during the first 2 years of follow-up and for the five survivors at the end of the study (mean follow-up for the survivors, 7.1 years). Figure 2 shows the results from the 6MWT over the same time period. Diagnostic pulmonary hemodynamics were measured in each patient. In seven of eight patients (six incident cases and one prevalent case), right-sided heart cardiac catheterization was performed during the episode of right-sided heart failure, with the following results: mean systolic pulmonary arterial pressure was 91 (range, 54–160) mm Hg; mean diastolic pulmonary arterial pressure was 32 (range, 17–49) mm Hg; mean pulmonary arterial pressure was 57 (range, 33–87) mm Hg; mean cardiac output was 3.2

Table 1. Individual Characteristics at Baseline of Eight Patients With PAH in FC IV Treated With a Combination of Ilo-Sil

Gender	Age (y)	Etiology	Duration of Follow-Up (y)	Discontinuation (Years Taking Ilo-Sil)	Reason for Treatment Discontinuation (Years Taking Ilo-Sil)	Hemodynamics at Onset of Combined Treatment							
						mPAP (mm Hg)	Cardiac Output (L/min)	Cardiac Index (L/min/m ²)	FVC (%)	FEV ₁ (%)	Diffusion of CO (%)	Initial Dose of Iloprost (µg)	Initial Dose of Sildenafil (mg)
F	35	PAH-HIV	8.6		PC (3.2)	55	3.0	1.9	91	90	85	25	150
F	33	IPAH	2.2		Cough (1.1)	87	2.1	1.4	121	120	37	20	120
F*	39	FPAH	6.7		Choroiditis and cough (1.7)	79	3.2	1.9	82	79	84	15	150
M*	39	PAH-Anorexigen	8.1		—	—	—	—	66	67	92	15	180
F	59	PAH-RA	7.4		—	45	3.7	1.8	81	96	—	10	150
F	45	IPAH	6.9		—	47	3.2	2.0	73	80	75	40	120
F	66	PAH-SSc	2.8		Death (3.2)	50	3.5	2.0	89	74	—	30	120
F	34	PAH-HIV	4.8		—	33	3.7	2.1	—	—	—	15	60

Abbreviations: F, female; FEV₁, forced expiratory volume in the first second; FPAH, familial PAH; FVC, forced vital capacity; HIV, human immunodeficiency virus; IPAH, idiopathic PAH; M, male; mPAP, mean pulmonary artery pressure; PAHSSc, systemic-sclerosis-associated PAH; PC, poor compliance; RA, rheumatoid arthritis.
*Prevalent patient (a patient who was diagnosed with and receiving specific treatment for PAH prior to starting combined therapy with iloprost and sildenafil).

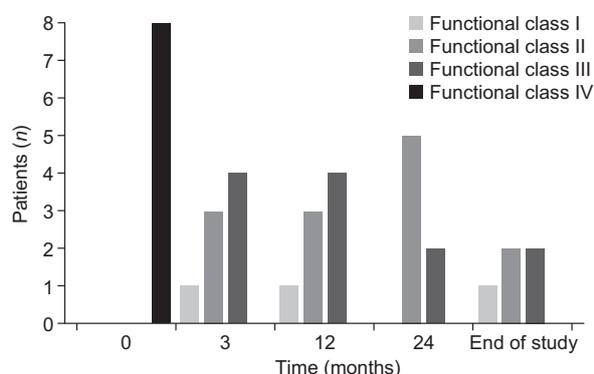


Fig 1. FC during 2 years of patient follow-up and for the five survivors at the end of the study period.

(range, 2.1–3.7) L/min; mean cardiac index was 1.9 (range, 1.4–2.1) L/min/m²; and mean pulmonary vascular resistance was 24 (range, 14–42) Wood units.

Follow-up data on pulmonary hemodynamics for a minimum of 2 years were available for five patients. Cardiac index was slightly improved in two patients, had deteriorated in two patients, and was stable in one patient (Fig 3). At the close of the study the mean follow-up from the start of the treatment was 5.9 (range, 2.2–8.6) years and the survival rate was 100%, 75%, and 75% at 1, 3, and 5 years, respectively. At the end of the study, five patients were alive, with a mean follow-up of 7.1 (range, 4.8–8.6) years. Of these, four patients two in FC II and two in FC III) continued treatment with Ilo-Sil and one patient changed treatment due to poor treatment compliance. Two patients died 2.2 and 2.8 years respectively, after starting Ilo-Sil (the first of these patients stopped treatment with Ilo-Sil 1.1 years after its initiation) and the last patient had a LT 6 years after starting treatment (this patient stopped Ilo-Sil 1.7 years after the initial episode of right-sided heart failure).

Four patients (50%) were considered potential LT candidates and only one underwent transplantation. The safety profile of Ilo-Sil was good. One patient presented

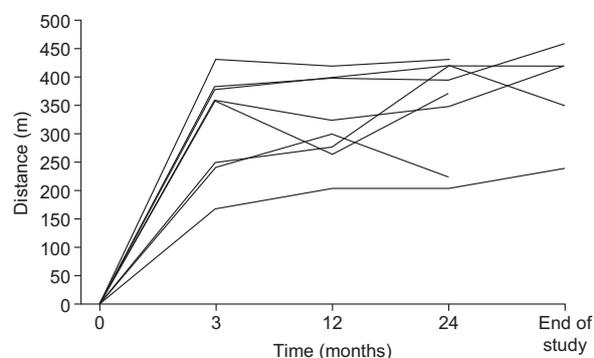


Fig 2. Results of the 6MWT during 2 years of follow-up and for the five survivors at the end of the study period.

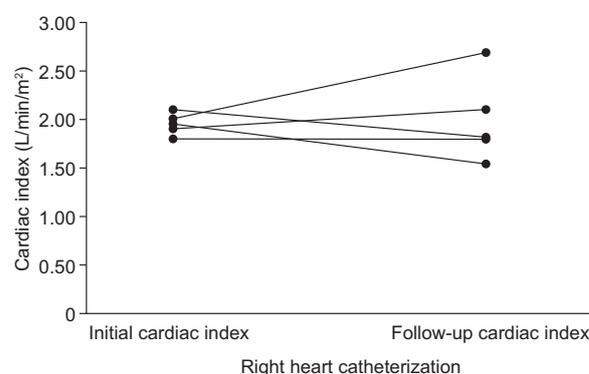


Fig 3. Changes in cardiac index in five patients for whom follow-up data over a minimum of 2 years were available.

with proliferative choroiditis with loss of visual acuity that was attributed to sildenafil, and cough that was attributed to iloprost. Both complications resolved after treatment was withdrawn. Another patient had an incapacitating cough that necessitated the withdrawal of iloprost.

DISCUSSION

The use of Ilo-Sil as a treatment for critically ill patients with PAH in FC IV brought about a rapid and sustained improvement in the clinical status of all eight patients, as assessed through walking ability and FC; it also delayed or avoided the need for LT in the four eligible patients. Furthermore, the survival rate after 5 years was good in comparison with rates reported in modern registries of PAH.^{12,13}

Only half of the patients in this group were potentially eligible for LT, which reflects the limited use of LT in this population. Data coming from The International Lung Transplant Registry report that less than 100 PAH patients/year under LT as treatment.¹⁴ Our results support the beneficial effect of modern PAH drugs on the most severe PAH population, which allows sustained improvement in most of them delaying the indication for LT.

European consensus guidelines⁸ state that treatment with intravenous epoprostenol should be the first-line therapy in this group of patients. US guidelines recommend intravenous epoprostenol or treprostinil in high-risk patients.¹⁴ However, there is scant evidence justifying these choices and, therefore, alternatives, including the combination therapy studied here, should be investigated further. The best argument supporting the usefulness of this combined therapy is the long-term survival achieved, 75% after 5 years, which is higher than that published for 170 patients in FC III/IV who were treated with epoprostenol in the 1990s.¹⁵ The clinical improvements observed in the present study were, notably, not accompanied by any significant hemodynamic changes, a result that is in keeping with the small hemodynamic changes observed in other clinical trials of treatments for PAH.^{7,16} The combination of Ilo-Sil offers

certain advantages from a pathophysiological point of view that make it a valuable treatment option. The two drugs act on different pathways and their effect is synergistic because of a cross-relationship between cyclic adenosine monophosphate and cyclic guanosine monophosphate.¹⁰ Furthermore, because the two drugs are easy to administer to critically ill patients, they compete favorably with more-invasive treatments, such as intravenous epoprostenol. This is particularly relevant for iloprost, which is the inhaled prostaglandin for which the most clinical experience is available. It produces a vasodilatory effect selectively in the pulmonary vascular bed to which the drug is delivered, avoiding both the shunt effect caused by systemic vasodilators and systemic arterial hypotension, which can be very difficult to manage. Other advantages of inhaled iloprost are that it does not cause tachyphylaxis and that it prevents potential complications associated with the use of a central venous route.

The combination of Ilo-Sil is more effective than iloprost alone in both acute and chronic treatment. Iloprost has a half-life of about 2 hours, which means that the drug has to be administered up to nine times a day. Combining inhaled iloprost therapy with oral sildenafil therapy reduces this limitation by prolonging the vasodilatory effect.^{9,11,17}

In conclusion, these results support the idea that therapy with Ilo-siL for severe PAH patients is an alternative to treatment with intravenous epoprostenol, offering greater ease of use, a better safety profil, and synergistic targeting of two key pathways. Also, this strategy delays the need for LT if indicated.

REFERENCES

- Hill NS, Preston IR, Roberts KE. Patients with pulmonary arterial hypertension in clinical trials: who are they? *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(5):603-609.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(5):296-302.
- Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(6):425-434.
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(5):322-329.
- Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2119-2125.
- Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(4):441-447.
- Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30(4):394-403.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1219-1263.
- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(1):158-164.
- Ahn HS, Foster M, Cable M, et al. Ca/CaM-stimulated and cGMP-specific phosphodiesterases in vascular and non-vascular tissues. *Adv Exp Med Biol.* 1991;308:191-197.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):515-522.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010;122(2):164-172.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010;122(2):156-163.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1573-1619.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):780-788.
- Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J.* 2007;153(6):1037-1047.
- Wilkens H, Guth A, Konig J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;104(11):1218-1222.



Original

Trasplante bipulmonar en hipertensión pulmonar. Una serie de 15 pacientes

Manuel López-Meseguer^a, Antonio Román^{a,*}, Víctor Monforte^a, Carlos Bravo^a,
Joan Solé^b y Ferran Morell^a

^a Servei de Pneumologia, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CibeRes), Barcelona, España

^b Servei de Cirurgia Toràctica, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CibeRes), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de septiembre de 2008

Aceptado el 27 de diciembre de 2008

On-line el 2 de mayo de 2009

Palabras clave:

Hipertensión pulmonar

Trasplante pulmonar

Trasplante bipulmonar

RESUMEN

Introducción: La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad grave tributaria de trasplante pulmonar (TP) en su fase terminal.

Pacientes y métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo de 15 pacientes con HP, a los que se trató con un TP en el período 1994–2004. Se revisan los datos clínicos antes del trasplante y el seguimiento tras éste.

Resultados: En 8 pacientes (53%) la HP fue idiopática y en 2 estuvo relacionada con el consumo de aceite tóxico; el resto de etiologías, con un paciente cada una, fueron: embolia pulmonar crónica periférica, histiocitosis X, enfermedad venooclusiva, esclerodermia y cardiopatía congénita simple corregida. Los valores hemodinámicos medios fueron: presión arterial pulmonar sistólica, diastólica y media, 100; 50; y 67 mmHg, respectivamente; gasto cardíaco, 2,63 l/min; resistencia pulmonar total, 20,9 UW. El tiempo desde el diagnóstico de HP hasta el TP fue de 5,9 (rango: 0,4–20) años. Siete pacientes estaban en clase funcional III y 8 en clase funcional IV. La distancia media recorrida en la prueba de la marcha de 6 min fue de 204 m (rango: 0–360). La mortalidad perioperatoria fue de 4 pacientes (26%). La supervivencia a 1; 3; y 5 años fue de 9 (60%), 7 (46%) y 6 (40%) pacientes, respectivamente.

Conclusiones: El TP bilateral es una opción terapéutica que, en casos seleccionados, presenta resultados comparables al tratamiento médico más activo de la HP.

© 2008 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Double-lung Transplantation in 15 Patients With Pulmonary Hypertension

ABSTRACT

Background: Pulmonary hypertension is a serious disease that, in its terminal phase, requires lung transplantation.

Patients and methods: A retrospective study was undertaken of 15 patients with pulmonary hypertension who underwent lung transplantation between 1994 and 2004. Clinical data recorded before the procedure and during follow-up were reviewed.

Results: Pulmonary hypertension was reported as idiopathic in 8 patients (53%) and related to consumption of toxic oil in 2. The remaining causes were documented as chronic peripheral pulmonary embolism, histiocytosis X, venooclusive disease, scleroderma, and simple corrected congenital heart defect in 1 patient each. The mean values of the hemodynamic variables were 100, 50, and 67 mm Hg for systolic, diastolic, and mean pulmonary artery pressure, respectively; 2.63 L/min for cardiac output; and 20.9 Wood units for total pulmonary resistance. The mean time between diagnosis of pulmonary hypertension and lung transplantation was 5.9 years (range, 0.4–20 y). Seven patients were in functional class III and 8 in functional class IV. The mean 6-minute walk distance was 204 m (range, 0–360 m). Four patients (26%) died during the perioperative period and 9 (60%), 7 (46%), and 6 (40%) were still alive at 1, 3, and 5 years, respectively.

Conclusions: Double-lung transplantation is a therapeutic option that, in certain cases, has similar outcomes to those achieved with the most aggressive medical treatment for pulmonary hypertension.

© 2008 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Pulmonary hypertension

Lung transplantation

Double-lung transplantation

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad infrecuente y grave para la que aún no existe tratamiento curativo. Se define por la presencia de una presión de arteria pulmonar media

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aroman@vhebron.net (A. Román).

superior a 25 mmHg en reposo o de más de 30 mmHg durante el ejercicio, y su evolución natural provoca el fallecimiento en una media de 3 años desde el momento del diagnóstico^{1,2}.

Su tratamiento médico específico se ha ido desarrollando durante los últimos 30 años, pero ha sido en la presente década cuando se ha comenzado a aplicar la mayoría de los fármacos útiles para esta enfermedad. Por ello desde mediados de los años ochenta y hasta entrada la década actual la única posibilidad de tratamiento para estos pacientes era el trasplante pulmonar (TP). La modalidad de TP indicada para la HP ha variado durante estos años: en una fase inicial se indicaba mayoritariamente el trasplante cardiopulmonar, que en algunas series presenta resultados favorables³; luego algunos grupos se decantaron por el unipulmonar⁴, y en los últimos años es el bipulmonar el que se ha asentado como técnica de elección en la mayoría de los centros⁵⁻⁷.

En cuanto al tratamiento médico, el primer fármaco específico disponible para la enfermedad fue el epoprostenol, aprobado por las agencias reguladoras a finales de los años noventa⁸. A partir de 2002 aparecieron los ensayos fundamentales sobre el treprostinil subcutáneo⁹, el iloprost inhalado¹⁰, el beraprost oral¹¹ y el bosentán¹². Desde 2005 se ha publicado ensayos clínicos con sildenafil¹³, sitaxentán¹⁴ y ambrisentán¹⁵. Estos fármacos han demostrado mejorar parcialmente la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos, pero no todos los tratados obtienen un beneficio sostenido, lo que evidencia que estamos lejos de alcanzar la curación de la enfermedad. Por todo esto, el TP sigue vigente como opción final en el esquema terapéutico de la HP¹⁶. Un problema grave que ha surgido con la aparición de los nuevos tratamientos y sus combinaciones es cuándo evaluar a un paciente para el eventual trasplante. Todos los grupos de trasplante están de acuerdo en que el paciente no debe llegar al TP en situación terminal, pues esto imposibilita su realización¹⁷. Aunque el TP no está exento de mortalidad, en estos pacientes consigue una rápida normalización de la hemodinámica del territorio pulmonar, gracias a lo cual el ventrículo derecho es capaz de recuperar su función y estructura originales^{18,19}.

En el presente estudio se revisa la serie de pacientes afectados de HP y trasplantados en nuestro centro durante un período de 10 años.

Pacientes y métodos

Se recogieron retrospectivamente los datos de los pacientes a quienes se realizó un TP por HP en nuestro centro desde agosto de 1994 a diciembre de 2004. Desde esa fecha hasta el cierre del estudio, en diciembre de 2007, no se llevó a cabo ningún TP por HP en nuestro centro. De un total de 243 trasplantes efectuados en dicho período, 15 (6%) correspondían a pacientes afectados de HP, de los que 11 (73%) eran mujeres y 4 varones (27%), con una edad media de 37,3 años (rango: 23-56) en el momento del TP. A todos se les había diagnosticado la HP mediante cateterismo cardíaco. Por etiología, y siguiendo la clasificación clínica²⁰, 13 pertenecían al grupo I (8 casos de hipertensión pulmonar idiopática, 2 de ingesta de tóxicos —aceite de colza—, uno secundario a esclerodermia, uno de enfermedad venooclusiva pulmonar, uno de ductus arterioso corregido), uno pertenecía al grupo IV (tromboembolia pulmonar por síndrome de Paget-Schrötter) y otro al grupo V (histiocitosis X). Los valores medios de la hemodinámica pulmonar diagnóstica fueron: presión arterial pulmonar sistólica de 100 mmHg (rango: 65-141), diastólica de 50 mmHg (rango: 28-72) y media de 67,3 mmHg (rango: 42-97); gasto cardíaco de 2,63 l/min (rango: 1,9-3,24); resistencia pulmonar total de 20,9 UW (rango: 12,8-30,4). La prueba vasodilatadora aguda con epoprostenol intravenoso se realizó en 13 pacientes y fue negativa en todos ellos (tabla 1).

Estos pacientes se consideraron candidatos al TP por cumplir los criterios establecidos, ya que presentaban un estado avanzado de la enfermedad con escasa esperanza de vida, tenían menos de 60 años, no presentaban enfermedad progresiva e irreversible en otros órganos, infecciones activas ni contraindicaciones para el tratamiento inmunodepresor, tenían un adecuado estado nutricional y no se evidenciaron contraindicaciones quirúrgicas ni problemas psicosociales. Se les estudió mediante el protocolo de evaluación preoperatoria del hospital y se les incluyó en lista de espera de TP, previa aceptación del Comité de TP de nuestro centro.

Para esta indicación sólo se consideró la posibilidad de trasplante bipulmonar, cuya técnica se ha descrito con anterioridad²¹. Brevemente, se utiliza un acceso por toracoesternotomía anterior transversal y submamaria (*clamp shell*) e implante

Tabla 1
Características de la muestra antes del trasplante

	Edad/sexo	Etiología	Fecha del trasplante	Supervivencia tras trasplante	PAPm (mmHg)	GC (l/min)	CF	PM6m (m)	Tratamiento	FVC (%)
1	32/M	Aceite de colza	1994	4.927*	75	2,2	III	47	—	86
2	33/M	HAPI	1996	124	64	2,6	IV	180	—	85
3	34/V	HAPI	1996	770	64	1,9	IV	252	—	107
4	27/M	TEP	1996	1	49	2,6	III	323	—	98
5	23/V	HAPI	1996	4.197*	70	3,2	IV	—	Iloprost inhalado	104
6	46/M	Aceite de colza	1998	3.325*	45	2,9	III	240	—	103
7	52/M	HAPI	1999	1.080	64	2,6	IV	228	Epoprostenol	110
8	45/M	HAPI	1999	6	62	2,6	III	204	—	78
9	36/V	HAPI	1999	37	64	3,1	III	210	—	97
10	26/M	Ductus arterioso corregido	2000	1	97	2,4	III	360	—	62
11	51/M	Esclerodermia-CREST	2000	2.628*	42	2,6	III	255	—	71
12	56/M	HAPI	2000	2.615*	85	2,9	IV	336	Epoprostenol	91
13	34/V	EVOP	2001	1.365	64	2,6	IV	—	—	85
14	39/M	Histiocitosis X	2002	2.035*	70	2,6	IV	312	Epoprostenol	56
15	26/M	HAPI	2004	1	78	2,6	IV	372	Epoprostenol	50

CF: clase funcional; CREST: síndrome de calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; FVC: capacidad vital forzada; GC: gasto cardíaco; HAPI: hipertensión pulmonar idiopática; M: Mujer; PAPd: presión arterial pulmonar diastólica; PAPm: presión arterial pulmonar media; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; PM6m: prueba de la marcha de 6 min; TEP: tromboembolia pulmonar; V: varón.

* Pacientes vivos al cierre del estudio.

secuencial. En todas las intervenciones se indicó circulación extracorpórea electiva.

En todos los casos el tratamiento inmunodepresor postoperatorio consistió en la combinación de ciclosporina, metilprednisolona y azatioprina, mientras que el tacrolimus, micofenolato de mofetilo y rapamicina se reservaron para la segunda línea de inmunodepresión. Los fármacos utilizados durante la fase de inducción fueron los mismos que los administrados en la fase de mantenimiento. El tratamiento con ciclosporina se inició el día del trasplante ajustando la dosis a un valor residual (C_0) entre 200 y 400 ng/ml. El tratamiento con metilprednisolona se inició durante la intervención, antes de la reperfusión del injerto, a dosis de 10 mg/kg; la dosis del primer día fue de 375 mg, la de los primeros 3 meses de 0,5 mg/kg/día, y con posterioridad se administraron de forma indefinida 0,1-0,2 mg/kg/día. Todos los pacientes intervenidos antes del año 2000 recibieron profilaxis anticitomegalovirus con ganciclovir intravenoso; entre 2000 y 2002 recibieron ganciclovir oral, y entre 2002 y 2004 se empleó valganciclovir durante un período de 4 a 6 meses tras la intervención.

Se ofrece una descripción retrospectiva de los resultados de este grupo de pacientes mediante la revisión sistemática de sus historias clínicas. Para el estudio descriptivo las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar, indicándose el rango y/o la mediana cuando pueden aportar información. Las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentaje. Para los cálculos de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier.

Resultados

Desde agosto de 1994 a febrero de 2004 se realizaron 15 TP por HP en nuestro centro, lo que supone un 6% del total de TP practicar en dicho período. El tiempo desde el diagnóstico de HP hasta el TP fue de 5,9 (rango: 0,4-20) años. El tiempo medio en lista de espera fue de 222 días (rango: 6-684) días. En el momento del trasplante 7 pacientes se encontraban en clase funcional III y 8 en clase IV. Cinco pacientes, todos ellos en clase funcional IV, recibían tratamiento específico para la HP con prostaglandinas (en 4 casos por vía intravenosa y en uno inhalada). Los 13 pacientes aptos para realizar la prueba de la marcha de 6 min recorrieron una distancia media de 255 m (rango: 47-372). Dos pacientes no pudieron realizarla por encontrarse en situación crítica. En el momento de su inclusión en lista de espera de TP los pacientes presentaban una capacidad vital forzada media del 85% (rango: 50-110%), volumen espiratorio forzado en el primer segundo del 83% (rango: 49-112%) y capacidad de difusión del monóxido de carbono del 58% (rango: 21-100%).

En todos los casos se indicó trasplante bipulmonar con circulación extracorpórea electiva. El tiempo medio en circulación extracorpórea fue de 386 min (rango: 180-480) y el de isquemia del segundo pulmón de 500 min (rango: 290-570). No hubo mortalidad intraoperatoria. Tras la intervención se aplicó ventilación mecánica durante una media de 270 h (rango: 8-1.680). De los pacientes que superaron el postoperatorio inmediato, se extubó a 6 (54,5%) en los 7 días posteriores a la intervención.

La estancia hospitalaria media tras el TP fue de 38 días (rango: 1-150), repartidos entre 22 días (rango: 1-112) en la Unidad de Cuidados Intensivos y 16 (rango: 0-68) en planta de hospitalización. Si valoramos el grupo de pacientes que finalmente recibieron el alta hospitalaria, la estancia media global fue de 46 días (rango: 15-150), repartidos entre 19 días (rango: 5-82) en la Unidad de Cuidados Intensivos y 26 (rango: 8-43) en planta de hospitalización.

Complicaciones perioperatorias

La mortalidad perioperatoria fue de 4 pacientes (26,6%), de los que 3 fallecieron en las 24 h posteriores a la intervención. Las causas fueron hemorragia pleural masiva posquirúrgica ($n=2$), tromboembolia pulmonar ($n=1$) y disfunción primaria del injerto ($n=1$).

El 86% de los pacientes presentó alguna complicación en el período perioperatorio. En 7 pacientes (46%) se observaron complicaciones pleuropulmonares (hemorragia pleural, dehiscencia de sutura, hemorragia de sutura, atelectasia, isquemia de sutura). En 4 pacientes (26%) se evidenciaron complicaciones hemodinámicas (lesión de preservación grave, tromboembolia pulmonar, taponamiento pericárdico), y 3 (20%) presentaron complicaciones hematológicas (plaquetopenia persistente, coagulopatía de consumo, diátesis hemorrágica postoperatoria).

Durante este período 5 pacientes (33%) presentaron complicaciones infecciosas (2 casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, uno de bronquitis por *Candida*, uno de bronquitis por *Pseudomonas aeruginosa*, uno de bronquitis por varios microorganismos (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp. y *Candida* spp.), y hubo una sepsis por *Acinetobacter* spp.

Complicaciones tardías

La mortalidad tardía (desde el día 30 postrasplante hasta el cierre del estudio) fue de 5 pacientes, de los que 3 fallecieron por bronquiolititis obliterante (BOS), uno por toxoplasmosis el día 37 del postoperatorio y otro por insuficiencia multiorgánica el día 124. Tras el primer mes de seguimiento, 7 de 11 pacientes presentaron en total 23 episodios de infección, con una media de 2,09 episodios por paciente. Por etiología, hubo 15 infecciones bacterianas, 3 por *Aspergillus* spp., una por *Candida* spp., 2 por herpes zóster y 2 por citomegalovirus.

Rechazo agudo y crónico

Se diagnosticaron mediante biopsia transbronquial 5 episodios de rechazo agudo sintomático durante el primer mes, con una media de 12,6 días postrasplante (rango: 9-16). En ningún caso se observaron recidivas de rechazo agudo. La incidencia global de rechazo agudo fue del 45% (5 pacientes de los 11 que sobrevivieron más de una semana).

Se diagnosticó de BOS a 7 de los 11 supervivientes a largo plazo. La media de tiempo desde el TP hasta el diagnóstico de BOS fue de 2,4 años (rango: 0,3-5,8). La mortalidad por BOS fue de 3 de los 7 pacientes al final del estudio. Al cierre de éste, el tiempo medio de seguimiento de los pacientes diagnosticados de BOS era de 3,3 años (rango: 1,3-6,7).

Supervivencia

La media de supervivencia fue de 4,2 años (fig. 1). Cuatro pacientes fallecieron durante el postoperatorio inmediato y 2 posteriormente durante el ingreso. De los 9 pacientes a quienes se dio el alta tras el implante, todos se incorporaron a un ritmo de vida normal e independiente, con desaparición de los parámetros de HP y de sufrimiento de las cavidades cardíacas derechas en el seguimiento a largo plazo. La media de supervivencia en este grupo fue de 6,9 años (rango: 2,1-13,5).

En el momento del cierre del estudio, 5 pacientes (33,3%) acuden a control en nuestro centro y uno ha abandonado el seguimiento. La media de supervivencia de este grupo al cierre del estudio es de 10,8 años (rango: 5,5-13,5).

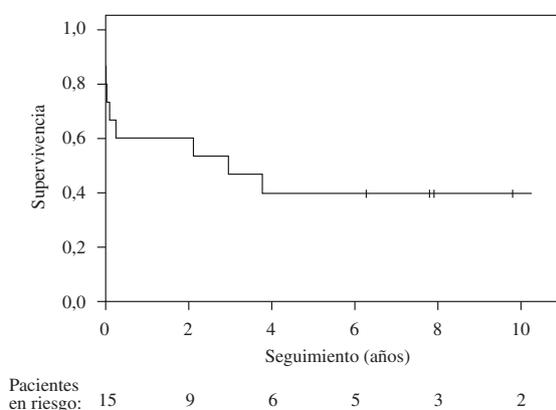


Figura 1. Supervivencia actuarial de 15 pacientes con hipertensión pulmonar a quienes se realizó un trasplante pulmonar.

Discusión

La media de supervivencia a largo plazo en la presente serie es de 4,2 años. Los TP por HP representan el 6% del total de TP realizados en nuestro centro en el período descrito. Estos datos de actividad y resultados están en consonancia con los provenientes del Registro Internacional⁶, donde el porcentaje de trasplantes realizados por HP va desde el 10% del total de trasplante bipulmonares en los años noventa al actual 3% del total, con una supervivencia a 1 y 5 años del 65 y el 46%, respectivamente. Se observan resultados similares en otras series de pacientes: el grupo de St. Louis⁴ presenta —en el que puede considerarse el mayor grupo de pacientes con TP por HP en un solo centro— una serie de 100 pacientes con una supervivencia actuarial a 5 años del 57%. Estos datos contrastan claramente con los presentados por el programa de Baltimore, en los que en un reducido grupo de pacientes la supervivencia actuarial es del 80% a los 4 años²². Sea como fuere, los resultados de la presente serie están en la línea de los del Registro Internacional, que representa la mayor parte de la actividad de TP en el ámbito mundial, tanto por lo que se refiere a la supervivencia a largo plazo como a la mortalidad perioperatoria. Ésta ha sido del 26%, cifra que puede considerarse comparable a los datos publicados⁶. Se sabe que estos pacientes presentan un riesgo operatorio mayor. Además, en la actividad realizada durante los años noventa influye la curva de aprendizaje, cuyo efecto también se ha evaluado en el Registro Internacional, de modo que se observan mejores resultados a medida los equipos adquieren experiencia.

En cuanto a las causas de muerte en el período perioperatorio, hubo 2 hemorragias pleurales, una embolia pulmonar y una insuficiencia primaria del injerto. Salvo la embolia pulmonar, que es una complicación infrecuente, estas causas son las esperables por la enfermedad y las dificultades de su intervención. Tanto en los datos del Registro Internacional⁶ como en series provenientes de un solo centro^{4,22} la causa principal de fallecimiento, que hace que la supervivencia perioperatoria para la HP tras el trasplante sea inferior, es la disfunción primaria del injerto^{6,23}, que en la presente serie fue causa de muerte en un solo paciente.

Las otras complicaciones perioperatorias no mortales fueron: 4 episodios de hemorragia pleural, 2 de isquemia de sutura, 2 de dehiscencia de sutura y uno de hemorragia de sutura. En este período la incidencia y las características de las complicaciones infecciosas no difirieron de las habituales para el resto de la población con TP. Respecto a las complicaciones a largo plazo, la

BOS por rechazo crónico se ha descrito como más prevalente en los pacientes que reciben un TP por HP^{24,25}, hecho concordante con nuestros datos, ya que el 63% de los pacientes con supervivencia a largo plazo presentaron BOS. Estos resultados difieren de los presentados en series de otros centros de referencia^{4,22}: en la serie del Hospital de St. Louis la prevalencia de BOS en un grupo de 51 trasplantes bipulmonares por HP fue del 38%, y en la del grupo de Baltimore de sólo un 18% en un grupo de 55 pacientes. Estas cifras discordantes podrían explicarse por el tiempo de seguimiento, que en estas series osciló entre 3 y 5 años, mientras que la media de seguimiento de nuestros pacientes fue de 6,9 años.

La ventaja del trasplante bipulmonar frente a otras técnicas está reconocida en la literatura médica, incluso por grupos que inicialmente optaron por el TP unipulmonar^{4,26}. El principal motivo es que el manejo postoperatorio resulta más sencillo, al observarse una menor lesión de reperusión que en el trasplante unipulmonar. Por otra parte, algunos autores opinan que con el TP bilateral existe una mayor reserva pulmonar cuando aparece la BOS^{22,27}. A largo plazo, parece que la ventaja más importante del trasplante bipulmonar sería una supervivencia mayor a la del unipulmonar^{4,6}. Estos argumentos se sopesaron ya a principios de los años noventa al realizar la indicación del tipo de TP en la presente serie.

Respecto al trasplante cardiopulmonar, sus indicaciones se han visto reducidas en los últimos años, al demostrarse que la función y la estructura del ventrículo derecho se recuperan una vez corregida la hemodinámica pulmonar tras el TP^{18,19}, por lo que actualmente su indicación queda limitada a los casos de HP asociada a síndrome de Eisenmenger causado por cardiopatía congénita compleja^{6,28}.

Con la aparición de los nuevos tratamientos específicos para la HP se ha replanteado el papel del TP en el tratamiento de esta enfermedad. Aunque la proporción de TP indicados por HP en relación con otras enfermedades ha disminuido claramente en los últimos años, su número absoluto se mantiene estable, lo que confirma la vigencia del TP en el esquema terapéutico de la HP. Resulta difícil decidir en qué momento se debe indicar el trasplante. Es al iniciar el tratamiento con epoprostenol intravenoso cuando se plantea la posibilidad del TP, ya que la supervivencia con este tratamiento es globalmente similar a la del TP para esta enfermedad²⁹. El TP estará indicado cuando el paciente continúe en clase funcional III o IV a pesar de recibir tratamiento con epoprostenol intravenoso¹⁶. Puesto que el tiempo en lista de espera para el TP es generalmente elevado, la evaluación del paciente para el trasplante y su inclusión en lista de espera se deben anticipar al fracaso del tratamiento intravenoso, definido por los marcadores de mal pronóstico (prueba de la marcha de 6 min < 380 m tras 3 meses de tratamiento con epoprostenol intravenoso, aparición de derrame pericárdico, presión elevada en aurícula derecha, índice cardíaco bajo). Por todo ello, parece adecuado llevar a cabo una evaluación clínica y hemodinámica cuidadosa en los pacientes tras 3 o 4 meses de tratamiento intravenoso, lo que ayudará a establecer la indicación del TP en el momento oportuno. Si con el tratamiento con epoprostenol el paciente presenta una respuesta muy favorable, hasta alcanzar la estabilidad y recuperar una clase funcional I-II, podrá posponerse el TP. Si no es así, se debe proceder a su inclusión en lista de espera, ya que la decisión de aguardar más tiempo suele desembocar en la necesidad de un trasplante urgente, lo que empeora sensiblemente el pronóstico³⁰.

En conclusión, los resultados del TP para la HP en nuestro centro son equiparables a los publicados hasta ahora, y estamos en condiciones de afirmar que es una opción terapéutica que, en pacientes seleccionados, ofrece resultados alentadores para una enfermedad grave y progresiva. El impacto favorable que los

nuevos tratamientos han tenido en el manejo de la HP ha condicionado un descenso de la indicación del TP en los últimos años. Sin embargo, todo parece indicar que, ante la ausencia de un tratamiento médico curativo, el TP mantendrá su papel en este campo. Los profesionales centrados en esta área debemos ser sensibles a esta realidad y hacer que nuestros pacientes lleguen al TP con posibilidades reales de superarlo.

Bibliografía

- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9.
- Baloira A. Pulmonary hypertension treatment: future prospects. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:131-5.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 1982;306:557-64.
- Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, Guthrie TJ, Sweet SC, De la Morena M, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:209-17.
- Roman A. Lung transplantation in primary pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol.* 1996;32:213-5.
- Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:782-95.
- Franke UF, Wahlers T, Wittwer T, Franke T, Niedermeyer J, Harringer W, et al. Heart-lung transplantation is the method of choice in the treatment of patients with end-stage pulmonary hypertension. *Transplant Proc.* 2002;34:2181-2.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, The Primary Pulmonary Hypertension Study Group, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996;334:296-302.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800-4.
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-9.
- Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2119-25.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-57.
- Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2049-56.
- Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008;117:3010-9.
- Barberá JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, Consensus Statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC), et al. Standards of Care in Pulmonary Hypertension. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:87-99.
- Orens JB. Lung transplantation for pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract Suppl.* 2007(158):4-9.
- Yeoh TK, Kramer MR, Marshall S, Theodore J, Gibbons R, Valentine HA, et al. Changes in cardiac morphology and function following single-lung transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23:1226-7.
- Kramer MR, Valentine HA, Marshall SE, Starnes VA, Theodore J. Recovery of the right ventricle after single-lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1994;73:494-500.
- Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:523-66.
- Patterson GA. Bilateral lung transplant: indications and technique. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;4:95-100.
- Conte JV, Borja MJ, Patel CB, Yang SC, Jhaveri RM, Orens JB. Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1673-9.
- Thabut G, Mal H, Cerrina J, Dartevelle P, Dromer C, Velly JF, et al. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation: a multicenter analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:786-91.
- Bando K, Paradis IL, Similo S, Konishi H, Komatsu K, Zullo TG, et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. An analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:4-13.
- Sundaresan S, Trulock EP, Mohanakumar T, Cooper JD, Patterson GA, Washington University Lung Transplant Group. Prevalence and outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1341-6.
- Bando K, Armitage JM, Paradis IL, Keenan RJ, Hardesty RL, Konishi H, et al. Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:1056-65.
- Kshetry VR, Kroshus TJ, Savik K, Hertz MI, Bolman RM. Primary pulmonary hypertension as a risk factor for the development of obliterative bronchiolitis in lung allograft recipients. *Chest.* 1996;110:704-9.
- Lupinetti FM, Bolling SF, Bove EL, Brunsting III LA, Crowley DC, Lynch JP, et al. Selective lung or heart-lung transplantation for pulmonary hypertension associated with congenital cardiac anomalies. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:1545-8.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:780-8.
- Roman A, Calvo V, Ussetti P, Borro JM, Lama R, Zurbano F, et al. Urgent lung transplantation in Spain. *Transplant Proc.* 2005;37:3987-90.

